

Kritische Überlegungen zur Indikation,
Durchführung, Interpretation und Gefährlichkeit
des Insulin-Tests

Peter Falkenberg

1982



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549025_0009

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München,
Klinikum Grosshadern

Direktor: Professor Dr. G. Heberer

Kritische Überlegungen zur Indikation, Durchführung, Interpretation und Gefährlichkeit des Insulin-Tests

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Falkenberg
aus
Stockdorf
München 1982

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. G. Feifel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Heberer

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 04.05.1982



Dem Direktor der Chirurgischen Klinik der Universität München,
Klinikum Grosshadern, Herrn Professor Dr. G. Heberer, bin ich
für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik zu Dank verpflichtet.

Besonders herzlich danke ich Herrn Professor Dr. G. Feifel
für die Überlassung des Themas sowie die Anleitung und stete
Hilfsbereitschaft bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

I. <u>Bedeutung des Insulintests in der modernen Magenchirurgie</u>	
1) Aktualität des Insulintests	
2) Grundlagen der Magenphysiologie	
II. <u>Fragestellung und Methodik</u>	1
III. <u>Entwicklung und Bedeutung des Insulintests</u>	1
1) Erste Erkenntnisse Insulin- Hypoglykämie- Magensäuresekretion	1
2) Standard- Insulintest nach Hollander	2
a) Zusammenfassung	2
b) Hollanders eigene Erklärungen zum Test	2
3) Sekretionsphysiologische Bedeutung (Insulin- Hypoglykämie- N. Vagus)	2
a) Stimulierende Wirkung auf die Magensäuresekretion	2
b) Hemmende Wirkung	3
IV. <u>Methoden und Modifikationen des Insulintests</u>	3
1) Methodische Vorbemerkungen zur Sekretionsanalyse und allgemeine Technik der Sekretgewinnung	3
2) Insulindosierung und Testablauf	4
3) BZ- Minimum, BZ- Verlaufskontrolle und BZ- Bestimmung	5
V. <u>Bewertung von Testergebnissen</u>	6
1) Interpretationskriterien	6
2) Insulintest als OP- Erfolgskontrolle	6
3) Zeitpunkt des Insulintests nach Vagotomie	8
4) Diagnostische und prognostische Bedeutung	8
VI. <u>Zwischenfälle und Kontraindikationen</u>	9
1) Mitteilungen über subjektive und objektive Veränderungen	9
2) Todesfälle nach Insulintestanwendung	10

VII. <u>Diskussion</u>	105
1) Was sind die physiologischen Grundlagen des Tests?	105
2) Was soll mit Hilfe des Insulintests verdeutlicht werden?	106
3) Welche Bedeutung kommt der Magensekretionsanalyse zu?	108
4) Warum gibt es so viele unterschiedliche Auffassungen zur optimalen Insulindosis?	115
5) Was soll die Unzahl von Interpretationskriterien, worin unterscheiden sie sich?	121
6) Welchen diagnostischen Wert besitzt der Insulintest?	126
7) Welchen prognostischen Wert besitzt der Insulintest?	128
8) Warum ist der Insulintest so gefährlich für den Patienten?	129
VIII. <u>Zusammenfassung</u>	138
IX. <u>Literaturverzeichnis</u>	140
X. <u>Lebenslauf</u>	184

" Kritische Überlegungen zur Indikation, Durchführung, Interpretation und Gefahrenzeit des Esssitz-Tests ".

Bedeutung des Esssitz-Tests in der modernen Magen Chirurgie

Aktualität des Esssitz-Tests

Der Chirurgie des Gastrointestinaltraktes sind seit einigen Jahren durch die Einführung der sog. form- und funktionsgerechten (Syn: schonend, nicht resezierend) Verfahren neue technische Möglichkeiten eröffnet worden (101, 102, 103, 200, 201, 202, 203, 205, 223). Einzelne Formen der Vagotomie und Pyloroplastik haben sich fast in allen großen Kliniken als Behandlungsmethode der Wahl für das Ulkus duodeni durchgesetzt (4, 8, 42, 59, 103, 118, 151, 173, 175, 197, 204, 205, 206, 211, 217, 232, 235, 236, 237, 241, 243, 265, 282, 331, 463, 496, 502). So ist nach einer neueren Schätzung in den vergangenen Jahren von 1960 bis 1970 bei nahezu einer Million Patienten eine Vagotomie zur Behandlung eines Ulkus duodeni durchgeführt worden (125). Ausgangspunkt dieser Bestrebungen war die Suche nach einem ungefährlicheren und vor allem physiologischeren Weg in der chirurgischen Ulkustherapie gegenüber den von Billroth 1881 und 1885 begründeten klassischen Resektionsverfahren. Heute stehen neben den resezierenden Verfahren die Methoden der trunculären, selektiv-gastralen und selektiv proximalen Vagotomie, entweder mit einer Pyloroplastik oder in Kombination mit Teilresektionen zur Verfügung (58, 60, 61, 103, 126, 138, 183, 190, 209, 236, 237, 243, 287, 324, 499, 502). Die alleinige Vagotomie des HCl-produzierenden Magenanteiles, d. h. selektive proximale Vagotomie ohne Pyloroplastik (Syn: Parietalzellvagotomie, high selective vagotomy) ist noch im Stadium klinischer Prüfung (60, 174, 204, 211, 249, 259, 260, 262, 517, 518). Das Spektrum operativer Möglichkeiten erlaubt es somit, die Eingriffe am Magen individueller auf die pathophysiologische Situation des einzelnen Patienten

abzustimmen (4,8,37,125,151,195,200,205,236,237,242,265,283,303,536). Anwendung eines nichtresezierenden Verfahrens bedeutet in aller Regel kleineres Operationsrisiko (151,242,431,481). Die Frage der geringeren Funktionseinbuße, der besseren postoperativen Resorptionsleistung des Magendarmkanals und einer daher leichteren und schnelleren Adaption des Patienten an den durch den Eingriff geschaffenen Defektzustand, im Vergleich zur Magenteilresektion, ist dagegen noch offen. Mißerfolge nach Vagotomie sind in erster Linie durch unvollständige (inkomplette) Nervendurchtrennung verursacht. Im Mittelpunkt der chirurgischen Ulkustherapie sei sie resezierend oder nicht- steht daher die wirksame Reduktion der HCl-Bildung im Magen (64,102,146,151,200,520).

Es ist leicht verständlich, daß parallel mit dieser Entwicklung neben Röntgenuntersuchung und Gastroskopie in zunehmendem Maße die Magensekretionsanalyse zu einem wesentlichen Bestandteil der Diagnostik und Verlaufskontrolle wurde. Insbesondere zur präoperativen Einschätzung der sekretorischen Leistungsfähigkeit der Magenschleimhaut erwartet man von ihr wichtige Hinweise (23,109,135,187,208,210,252,262,272,292,294,295,322,339,340,399,402,417,448,527). Nach Einführung individualisierender Operationsmethoden benötigt der Chirurg präoperativ Anhaltspunkte, um sich für oder gegen ein bestimmtes operatives Vorgehen zu entscheiden (151,194,195,200,210,234,235,236,238,242,300,504). Postoperativ läßt sich zusätzlich mit Hilfe der Magensaftanalyse überprüfen, inwieweit eine sinnvolle Ausschaltung ulkusbegünstigender Faktoren erreicht worden ist (151,208).

Als spezifischer Test für den Operationserfolg, sowie als Maßstab späterer Rezidivfreiheit, wird im Schrifttum fast einhellig bei vagotomierten Patienten der Insulintest nach Hollander als routinemäßige Kontrolluntersuchung empfohlen (36,44,85,108,128,184,185,198,292,344,357,364,423). Verschiedene Autoren führen ihn zusätzlich auch präoperativ durch (135,164,244,250,252,262,278,292,294,295,300,322,339,340,415,417,421,438,445,504,527). Da mit zunehmender Anwendung der Vagotomie der Personenkreis, der zu einem Insulintest ansteht, größer wird, stellt sich die Frage nach den Voraussetzungen einer solchen Testung (Indikation, Technik), nach der

Zuverlässigkeit, der Aussagefähigkeit, d. h. der prognostischen Bedeutung und vor allem nach der Gefährlichkeit für den Patienten.

2) Grundlagen der Magenphysiologie und deren geschichtliche Entwicklung

a) Anatomie

Der Magen besitzt die größte zusammenhängende Schleimhautfläche des menschlichen Körpers (367). Diese wird auf Grund histologischer Unterscheidungsmerkmale in Kardia-, Fundus- oder Korpus- und Antrumschleimhaut unterteilt. Die Grenzen der Schleimhautarten verlaufen unterschiedlich (367). Im Hinblick auf die Funktion ist vorwiegend der Fundus- oder Korpus- und der Antrumbereich von Interesse. Charakteristisch für die Fundusschleimhaut sind die Haupt- oder Fundusdrüsen. Im Bereich der Drüsenbasis liegen die Hauptzellen, die proteolytische Fermente, wie z. B. das Pepsin, produzieren. Im Mittelstück kommen gehäuft die säurebildenden Beleg- oder Parietalzellen vor. Über sie wird an anderer Stelle noch ausführlicher berichtet.

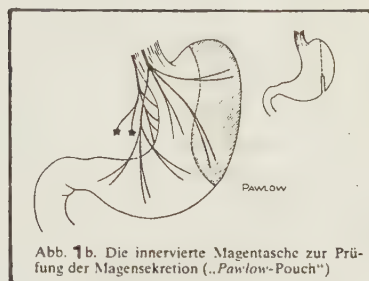
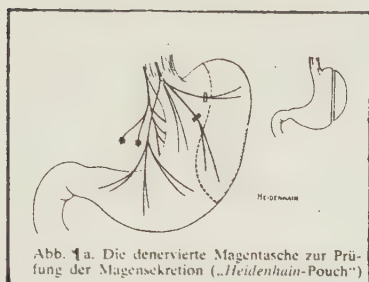
Weiterhin befinden sich im Drüsenhals dieser Haupt- oder Fundusdrüsen die Nebenzellen, die zusammen mit dem die Schleimhautoberfläche überziehenden, einschichtigen Zylinderepithel einen zähen alkalischen Schleim produzieren. Etwa ein Drittel der gesamten Magenschleimhaut wird von der Korpus-Antrumgrenze ab bis zur Pylorusschleimhaut von den sog. Antrumdrüsen eingenommen. Neben ebenfalls schleimproduzierenden Zellen enthalten sie in ihrem Mittelteil die sog. G-Zellen. Auf Grund bestimmter histochemischer Eigenschaften werden sie dem Polypeptidhormon produzierenden Zellsystem zugeordnet. Es gilt als bewiesen, daß diese Zellen das Gastrin sezernieren (341,342,343,354,452), jene 1906 von Edkins in der Pylorusschleimhaut gefundene Überträgersubstanz (127). Erst 1964 gelangen Gregory und Mitarbeitern Strukturanalyse und Synthese dieses aus 17 Aminosäuren bestehenden Polypeptids (176,177,377,452).

b) Physiologie der Säuresekretion

Zwei von einander unabhängige Experimente setzen den Anfang und die Voraussetzung unserer heutigen Erkenntnisse von der Magensekretion. Heidenhain studierte 1878 mit Hilfe einer denervierten Magentasche, die er aus dem Magenfundus bildete, über längere Zeit deren Sekretion. Mit Hilfe dieser Versuchsanordnung, dem sog. Heidenhain-pouch (siehe Abb. 1a) ist man in der Lage, den Einfluß humoraler Faktoren zu beobachten (6,120).

Den Nachweis der nervalen Steuerung der Magensekretion und damit der psychischen Phase lieferte 1889 Iwan Pawlow durch den klassischen Versuch der Scheinfütterung bei Hunden mit Hilfe einer angelegten Oesophagusfistel. Sein entwickelter Pawlow-pouch (siehe Abb. 1b), eine aus dem Magenfundus gebildete Tasche mit erhaltener nervaler Innervation, ermöglicht so das Studium der Vaguswirkung auf die Magensäuresekretion. Pawlow war es schließlich auch, der als einer der ersten nachwies, daß die vagale Stimulation der Säuresekretion nach Vagotomie unterbleibt (120,419,420).

Exner und Schwarzmann übertrugen diese tierexperimentellen Ergebnisse mit als erste 1912 auf die Klinik und führten zur Behandlung des Gastroduodenalulkus die Vagotomie durch (141,142). Auch andere Autoren berichteten in den zwanziger Jahren über die Anwendung der Vagotomie als chirurgische Therapie des Ulkusleidens. So führten Bircher (1912,1920), Stierlin (1920), Schiassi (1925), Klein und Winkelstein (1929), Mc Crea (1924), um nur einige Autoren aufzuführen, die trunkuläre Vagotomie durch. Erst unter L.R. Dragstedt (1943) jedoch wurde der Vagotomie eine breite klinische Anerkennung zuteil, nachdem von ihm die Notwendigkeit einer Kombination der Vagotomie mit einer Drainageoperation gesehen worden war und darüber hinaus seitdem größere Aufmerksamkeit auf Meßmethoden zur Untersuchung der gestörten Sekretionsverhältnisse verwandt wurde (111,113,115,392,522).



Source	Animal Preparation		Acid Output of Different Doses of Insulin on Acid Output Response	Comparison of the Effect
Jögi,Uvnäs(1949)	Dog	Gastric fistula	Peak	0,1-0,2<0,5-1,0
Burstall,Schofield (1951,1953)	Dog	Heidenhain pouch	Basal	Depressed by insulin
Metys,Ronsky(1959)	Dog	Gastric fistula	3-hr	0,33<0,67>1,33
Hirschowitz,O'Leary (1964)	Dog	Gastric fistula	4-hr	0,15<0,3>0,6>0,9
			Peak	0,15>0,3>0,6>0,9 (recalculated)
Lee,Thompson(1967)	Rat	Pylorus ligated	2-hr	20>40>60>120
Lee,Thompson(1969)	Rat	Gastric fistula	1-hr	0,1>0,2>0,4>0,8>2,0
Kemp et al.(1968)	Dog	Gastric fistula	Peak	0,15>0,5>2,0

Tab. 1: Hypoglycaemia inhibition of acid secretion(30);
The symbols < and > compare the acid outputs to the insulin doses shown;

Die pathogenetische Bedeutung einer gestörten Salzsäure- und Pepsinsekretion für die Geschwülskrankheit des Zwölffingerdarmes ist heute unbestritten (47,92,117,120,122,130,136,149,151,237,347,354,400,412,416,533). Frühere Arbeiten Dragstedts wie auch anderer Autoren haben bereits nachgewiesen, daß als Ursache des Ulkus duodeni eine 3 bis 30 fach erhöhte Salzsäurefreisetzung in der Nüchternsekretionsphase, hervorgerufen durch Vagushyperfunktion, anzusehen ist (111,112,113,115,116,329). In diesem Zusammenhang ist daher der in der Klinik am meisten interessierende Bestandteil des Magensaftes die von den Belegzellen der Fundusschleimhaut sezernierte Salzsäure (119,301,486,493,535).

Die Belegzellen sind in der Lage, eine 0,1 bis 0,01 N HCl zu bilden und an das Magenlumen abzugeben. Das entspricht einem pH-Wert von 1 bis 2 und einer Anreicherung der H^+ - Ionen gegenüber dem Blut auf das 1 bis 10×10^6 fache (56). In die Sekretkanälchen der Belegzellen werden Wasserstoff-, Chlor- und auch Kaliumionen in wahrscheinlich konstanter Konzentration sezerniert. Durch eine aktive Leistung der Zelle wird die H^+ - Ionenkonzentration des Plasmas von 0,00005 mVal/l auf 150 bis 170 mVal/l, die des Chlors von 108 auf 170 mVal/l und die des Kaliums von 4 auf 20 mVal/l angehoben (354).

Dieser Vorgang ist eine von einem intakten Stoffwechsel und einer ausreichenden Sauerstoffversorgung abhängige, aktive Leistung der Belegzelle. Da das sezernierte Parietalzellsekret gegenüber dem Blut iso- oder hypoosmolar ist, muß gleichzeitig mit den H^+ - und Cl^- - Ionen durch einen wahrscheinlich passiven Vorgang Wasser vom Blut ins Magenvolumen gelangen (89).

Zwei-Komponenten-Hypothese von Hollander

Der per Magenschlauch aspirierte Saft hat unterschiedliche Konzentrationen an H^+ - Ionen und Elektrolyten. Sie schwanken in weiten Grenzen in Abhängigkeit von nervalen und humoralen Faktoren. Stimuliert man beispielsweise die Magensaftsekretion durch eine Gastrin-Infusion maximal, so nimmt die Konzentration der Wasserstoff- und Chloridionen bis zu einem Höchstwert von ca. 140 - 160 mVal/l zu,

die Na-Konzentration fällt bis auf etwa 10 mVal/l ab, das K^+ bleibt etwa konstant (442). Auf Grund sorgfältiger Sekretionsstudien am Menschen (406) läßt sich die Zwei-Komponenten-Hypothese von Hollande von den zur Erklärung dieser Befunde aufgestellten Theorien noch am besten mit den experimentellen Daten vereinbaren (402,442). Eine Theorie, deren Gültigkeit zwar nicht bewiesen, aber doch wahrscheinlich sein dürfte (3&0,360,404).

Danach ist das gewonnene Magensekret das Ergebnis einer Mischung von zwei Primärsekreten, eines sauren, ausschließlich von den Belegzellen sezernierten Primärsekrets, das H^+ - Ionen in einer konstanten Konzentration von ca. 150 mVal/l enthält und eines alkalischen Primärsekrets, das von allen anderen Zellen der Magenschleimhaut sezerniert wird (442). Letzteres stellt eine geringgradige modifizierte interstitielle Flüssigkeit mit einer hohen Natriumkonzentration von ca. 140 mVal/l und einer Bicarbonatkonzentration von ca. 25 mVal/l dar (442). So führt z. B. Stimulation mit Gastrin zu einer starken Steigerung der Sekretion der Belegzellen und damit des sauren Primärsekrets, das Volumen des alkalischen Primärsekrets bleibt jedoch konstant. Die Konzentration der Ionen in dem aspirierten Magensaft kann somit je nach Stimulationszustand der Magenschleimhaut zwischen zwei Grenzen schwanken die durch die Werte der beiden Primärsekrete vorgegeben sind. So lassen sich H^+ - Ionenkonzentrationen zwischen 0 und 140 mVal/l finden (442).

Dabei ist die Menge der in der Zeiteinheit gebildeten Säure abhängig von der Zahl der sezernierenden Belegzellen (353,535). 50 Millionen Belegzellen bilden in 60 Minuten etwa 1 mVal/l HCl. Wird maximal stimuliert (z. B. mit Histamin, Betazol, Pentagastrin), d. h., werden alle Belegzellen zur Sekretion angeregt, so ist die HCl- Sekretionsrate (mVal HCl/h) ein Maß für die insgesamt vorhandenen säurebildenden Zellen.

c) Regulation der Magensekretion

Die Magensaftsekretion wird durch eng ineinander greifende stimulierende und inhibierende Faktoren gesteuert. Um dieses Zusammenspiel verschiedenartiger Mechanismen besser von einander abgrenzen

zu können, wird heute von vielen Autoren der Sekretionsablauf in eine kephale oder psychische, eine gastrale und eine intestinale Phase eingeteilt (100,101,118,139,151,158,208,348,426,492).

Kephale Phase

Hierunter ist der Anteil der Magensekretion zu verstehen, der unter Einfluß des ZNS steht (s. Abb. 2a, 2b, 3). Über den Hypothalamus, in dessen Bereich und in unmittelbarer Nachbarschaft eines sog. "feeding-center", wo ein Zentrum für die gastrale Sekretion vermutet wird (368), lösen sensorische und emotionelle Reize reflektorisch die Magensäuresekretion aus (196,403). So wird beispielsweise durch das Geruchs- und Geschmacksempfinden oder auch durch psychische Erregung, wie Angst, Streß etc., die Magensaftsekretion stimuliert (45,120,151,321,385,455,532,533).

Die efferenten Impulse aus den anterioren und lateralen Anteilen des Hypothalamus in Richtung Magen verlaufen über den Nervus vagus (158,332,348). Die Vagusfasern führen zu dem intramural gelegenen Plexus myentericus (Auerbach) und dem submucös gelegenen Plexus submucosus (Meissner). Von diesem Gangliengeflecht ziehen dann die postganglionären Fasern zu den einzelnen Parietal-, Haupt- und Mukosazellen (332,354,431).

Das Acetylcholin ist die Überträgersubstanz sowohl von der präganglionären Faser, dem N. vagus auf die verschiedenen Gangliengeflechte, als auch von der postganglionären Faser auf die einzelnen sekretorisch aktiven Zellen. So bewirkt ein Vagusreiz mittels Acetylcholin-liberation eine Anregung der Funduszellen im Sinne einer Steigerung der HCl- und Pepsinsekretion und fördert so an den G-Zellen im Antrum die Freisetzung von Gastrin (9,101,118,120,158,161,348,367,386,389,509). Die Diskussion über die physiologische Rolle des Histamins als lokaler Chemostimulator der Belegzelle in der Magenschleimhaut ist noch offen (353,403).

Auf Grund neuerer tierexperimenteller Untersuchungen wird z. Zt. auch diskutiert, ob der Vagus neben sekretionsstimulierenden auch sekretionshemmende Fasern enthält, die insbesondere in den antralen Ästen

vermutet werden (138,196,240,481).

Gastrale Phase

Die gastrale oder antrale Phase setzt ein, wenn die Nahrung in das Mageninnere gelangt. Durch die Dehnung der Magenwand und durch den Nahrungskontakt kommt es zu einem direkten mechanischen, wie auch chemischen Reiz auf die Fundusdrüsen (siehe Abb. 2a,2b,3). Es werden Nervenrezeptoren beschrieben, die in der Fundusschleimhaut liegen und auf Dehnung ansprechen. Von diesen Rezeptoren werden dann die Zellen der Fundusdrüsen über cholinergische Reflexmechanismen, sogenannte lange vagovagale wie auch kurze, lokale Reflexe stimuliert (354,386,453). Im Antrumbereich werden nur kurze, lokale, intramurale Reflexbahnen beschrieben (178,354). Auch in der Antrumschleimhaut sollen sowohl Rezeptoren die auf Dehnung, wie auch auf chemische Reize ansprechen, nachgewiesen worden sein (9). Durch sie erfolgt die Stimulation über die Freisetzung von Gastrin, das auf dem Blutweg die HCl-Sekretion anregt. Hierbei ist bislang noch nicht völlig geklärt, ob diese Gastrinfreisetzung reflektorisch erfolgt oder ob die gastrinproduzierende Zelle selbst empfindliche Rezeptoren besitzt (354).

Neben stimulierenden sollen auch hemmende Rezeptoren in der Antrumschleimhaut lokalisiert sein. So wird die Freisetzung des Gastrins durch die produzierte Säure wieder reguliert (s. Abb. 3). Das heißt, antrale und lokale Stimuli, besonders Dehnung und Alkalität, setzen das Gastrin frei, das auf die Parietalzelle wirkt. Das freigesetzte H^+ - Ion wiederum kann dann die Wirkung dieser Stimuli wieder unterdrücken und die Hormonsekretion stoppen. Die Hemmung setzt angeblich bei einem pH-Wert von 3,0 ein und erreicht ihr Maximum bei einem pH von 1,5 - 1,0 (189,296,333,377,381). Es handelt sich somit bei der Regulation der Gastrinfreisetzung um eine Regulation mit negativer Rückkoppelung, einem sogenannten negativen feed back Mechanismus (510). Insgesamt wird neben der cephalen auch die gastrale Phase der Magensaftsekretion neurohumoral gesteuert (178,503).

Sekretionsphase

1. Kephal

2. Gastrol

3. Intestinal

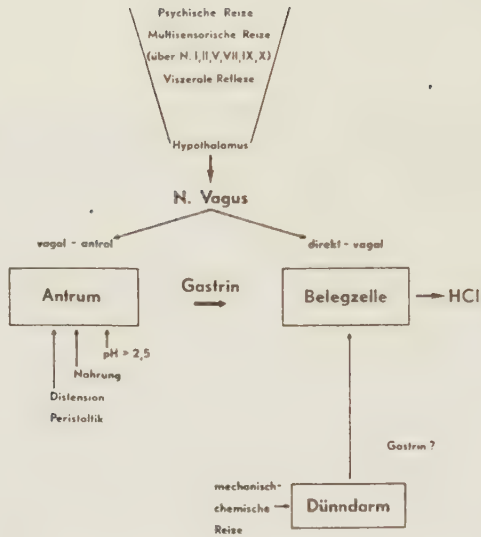


Abb. 2a: Vagaler Reiz und Gastrinfreisetzung als entscheidende Faktoren der bekannten Sekretionsphasen (Feifel 1976)

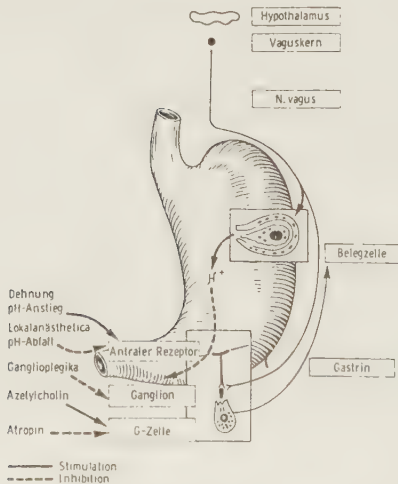


Abb. 3: Schematische Darstellung der Gastrinfreisetzung

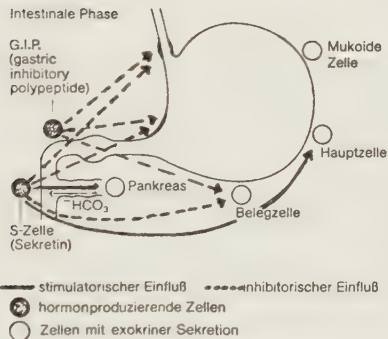
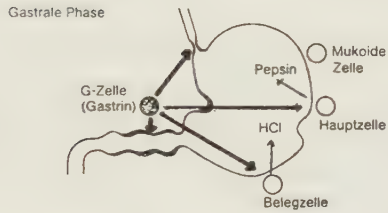
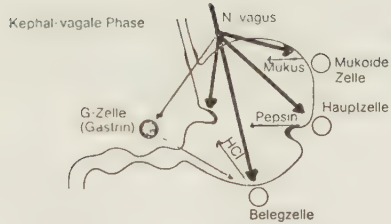


Abb. 2b Ablauf der Magensekretion und -motilität im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme (Siegenthaler 1976)

Intestinale Phase

Eine wichtige Reglerfunktion der Magensäuresekretion und der Verdauung nimmt das Duodenum ein, das ebenso wie das Antrum als endokrines Organ angesehen werden muß. Von hier wird die dritte Stimulationsphase der Magensäuresekretion ausgelöst, die sog. intestinale Phase, die mit etwa 10% den geringsten Anteil des Stimulationspotentials ausmachen soll (426).

Wenig saurer Mageninhalt mit einem pH von über 4 setzt im Duodenum enterogenes Gastrin frei. Diese intestinale Phase ist deshalb wichtig, weil in ihr sowohl die HCl-, wie auch die Enzymproduktion nochmals gesteigert werden.

Außerdem sind noch die Dünndarm- oder Entero hormone zu erwähnen, wie Sekretin, Cholezystokin in-Pankreozymin, Enterogastron und Glukagon. Auch deren Wirkungen beeinflussen den Reglermechanismus der Magensäuresekretion wie auch Magenmotorik mit, im Sinne eines komplizierten Zusammenspiels von neuronalen, humoralen, endogenen und exogenen Faktoren (siehe Abb. 4).

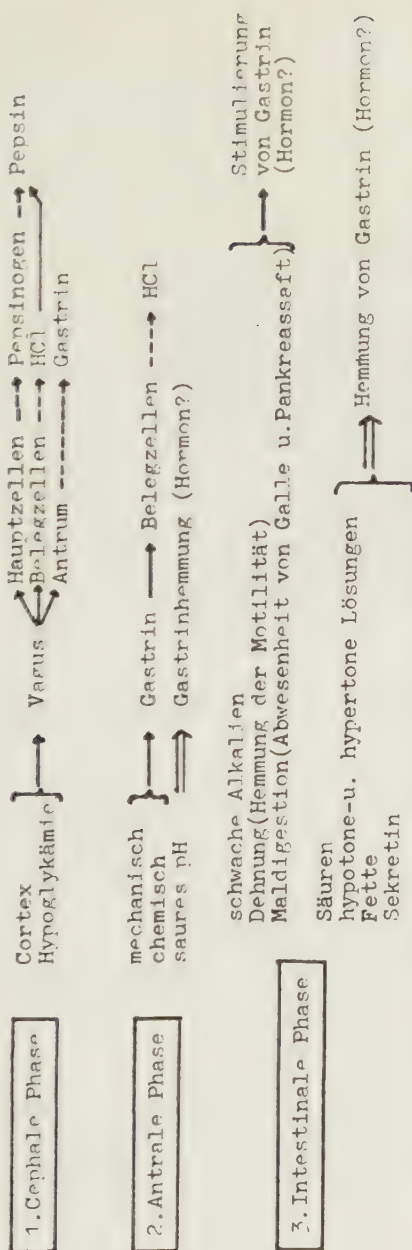
Neben dieser hier gewählten klassischen Drei-Phasen-Einteilung der Sekretionsvorgänge (siehe Abb. 5), die sich aus den Arbeiten Pawlows und seiner Schule entwickelte (420), sind auch andere Bezeichnungen in der Literatur anzutreffen.

So läßt der Nachweis der vagalen Gastrinliberation, der 1942 Uvnäs und Mitarbeitern gelang (509), sowie die Tatsache, daß vagale Impulse auch die Wirkung der anderen physiologischen Stimuli, insbesondere die des Gastrins auf die Parietalzelle potenzieren können, verschiedenen Autoren folgende Phaseneinteilung geeigneter erscheinen:

1. vagale-, 2. vagoantrale-, 3. lokalantrale - und 4. intestinale Phase der Sekretion (3,364,391,400). Wieder andere Autoren wenden sich gegen jegliche allzu grobe Schematisierung. Durch die engen und in ihrem Zusammenwirken unklaren Beziehungen erscheint ihnen eine Einteilung in Phasen problematisch, da diese in unterschiedlicher

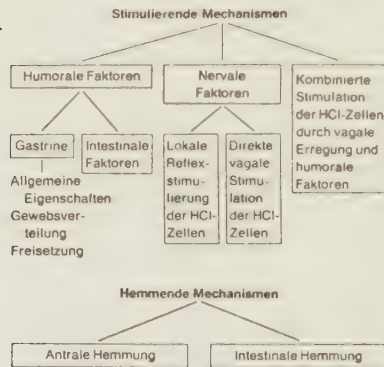
Intensität ineinandergreifen und sich gegenseitig beeinflussen. Deshalb halten es diese Autoren für sinnvoll, lediglich von einer interdigestiven oder basalen und einer digestiven oder stimulierten Phase zu sprechen (367) und die stimulierenden und hemmenden Faktoren zu trennen (siehe Abb. 6).

Abb. 5: Phasen der Magensäuresekretion



---> = Bildung ; --> = Stimulierung ; ==> = Hemmung ; (verändert nach Keel 1967)

Abb. 6: Regulationsmechanismen der Säuresekretion



1) Fragestellung

Nach über 30 Jahren klinischer Anwendung soll anhand der inzwischen zahlreich erschienenen Veröffentlichungen über den Insulintest untersucht werden, inwieweit es gerechtfertigt war, bzw. es heute noch ist, von einem "Standard-Test" zu sprechen. Weiter soll aufgezeigt werden, mit welchen Indikationen Untersucher ihn heute noch anwenden, wie sie den Test durchführen und welche Bedeutung sie dem Testergebnis beimessen. Darüberhinaus ist es das Hauptanliegen dieser Arbeit, alle im Schrifttum vorgefundenen Mitteilungen über Nebenwirkungen, Zwischenfälle und Todesfälle während der Testanwendung zusammengefaßt darzustellen. Hierdurch soll direkt veranschaulicht werden, inwieweit durch rein diagnostische Maßnahmen, unabhängig vom Aussagewert ihrer Ergebnisse, ein erhebliches und zum Teil nicht mehr zumutbares gesundheitliches Risiko in Kauf genommen wird.

2) Methodik

Um Zugang zu einem umfangreichen Literaturangebot zu erhalten, erfolgte ausgehend vom vorgegebenen Thema die Aufstellung einer Gliederung.

In Anlehnung an Katalogsysteme wissenschaftlicher Bibliotheken wurden 4 "Übersichtskataloge" folgender Themenbereiche angelegt:

- U I : Anatomie des Magen- Darm- Traktes
- U II : Physiologie der Magensäuresekretion und der Verdauungsdrüsen
- U III: Pathophysiologie der Magensäuresekretion
- U IV : Ulkus- Therapie

Neben diesen 4 Übersichtskatalogen, die jeweils mit ihrem gesammelten Inhaltsstoff fachlich ein breites Spektrum erfaßten, war es zudem notwendig, 3 sogenannte "Teilgebietskataloge" anzulegen ($T_1 - T_3$). Ein Teilgebietskatalog (T_2) wurde zum Zweck einer noch weiteren Differenzierung wiederum unterteilt (a - e):

T 1 : Magensäuresekretionsanalyse

T 2 : Insulintest

- a) Dosis;
- b) Interpret. Kriterien;
- c) Blutzuckerregulation;
- d) Testergebnisse mit Verlaufskontrollen;
- e) Hypoglykämie- Nebenwirkungen, Todesfälle;

T 3 : sonstige Sekretionstests (basal und stimuliert)

Um ein möglichst umfassendes und geeignetes Quellenmaterial für diese Kataloge zu bekommen, wurden entsprechend den vorgegebenen Gliederungspunkten und mit Hilfe des Index- Medicus der Jahrgänge 1942 - 1980 alle Publikationen des deutschen und angloamerikanischen Sprachraumes aufgesucht. Insgesamt waren weit über 1000 Texte gelesen. 827 für wichtig erachtete Arbeiten wurden xerokopiert, analysiert und alphabetisch nach Autorennamen in Aktenordnern entsprechend ihrer "Themen- Zugehörigkeit" katalogisiert.

Mit Hilfe einer Gesamtkartei, in der jede Arbeit mit Autor, Inhaltskurzfassung und Katalogschlüssel erfaßt war, ließ sich in Kürze das Wichtigste über Autor und Inhalt sicher finden.

Mit Hilfe dieses so erfaßten Quellenmaterials erfolgte die stoffliche Zusammenstellung dieser Arbeit.

Die insgesamt 536 ausgewerteten Literaturstellen stammen von 92 unterschiedlichen wissenschaftlichen Zeitschriften und 86 Publikationen aus Büchern. Über 75 % allen Quellenmaterials kommt aus dem angloamerikanischen Sprachbereich. Die Mehrzahl aller Arbeiten konnte aus der Bibliothek der Ludwig Maximilians Universität München und der Bayerischen Landesbibliothek bezogen werden. Ein weiterer Teil war in der Bibliothek der Technischen Universität München, im Klinikum rechts der Isar, einsehbar. 24 Arbeiten waren in München nicht erhältlich, sie mußten über Fernleihe angefordert werden (13,15,52, 57,59,81,83,96,107,111,112,114,115,127,141,142,219,316,317,327,393, 446,458,533).

III. Entwicklung und Einführung des Insulin-Tests

1) Erste Erkenntnisse Insulin-Hypoglycämie-Magensäuresekretion

In den Jahren um 1920 wurden von mehreren Arbeitsgruppen bereits umfangreiche Untersuchungen über die Wirkung von Insulin auf die Sekretion des Magens durchgeführt. 1924 beschrieben Bulatao und Carlson erstmals die starke motilitätssteigernde Wirkung am Magen nach Insulingabe, sowie eine motilitätshemmende Wirkung bei Verabreichung von Glukose (57). Über die Insulinwirkung in Bezug auf die Magensäure bestanden zu dieser Zeit noch erheblich divergierende Meinungen. So berichteten einerseits mehrere Autoren in experimentellen Untersuchungen anfänglich auch von einer festgestellten Sekretionshemmung (81,457,530), andere Arbeitsgruppen insbesondere ab 1930 in zunehmendem Maße aber von einer ausgeprägten Sekretionssteigerung (83,104,269,346,446,458).

Von einem großen Teil dieser Autoren ist schon damals die beobachtete Insulinwirkung mit einer Blutzuckersenkung in Verbindung gebracht worden. Insbesondere Roholm 1930 und Kalk und Meyer 1932 konnten diesen Zusammenhang mit ihren Untersuchungen aufzeigen, wie bei gleichzeitiger intravenöser Gabe von Insulin und Dextrose der Eintritt der Magensäuresekretionswirkung so lange hinausgezögert wurde, bis der Blutzucker auf hypoglycämische Werte abgesunken war (269,446). Auch andere Arbeitsgruppen konnten anhand eigener Studien diese Beobachtungen bestätigen (323,393). Die Tatsache, daß die Zunahme an Volumen und Säurekonzentration bei intravenöser Glukosegabe aufhörte, sicherte die Erkenntnis, daß die Hypoglycämie und nicht das Insulin die eigentliche Ursache für den Sekretionsmechanismus darstellte (57,316,317,446).

1939 wurde von Babkin erstmals dargestellt, wie diese physiologischen Zusammenhänge klinisch als "Test" anwendbar sind, um das Ausmaß des vagusbedingten Sekretionsanteiles der Magensäure zu demonstrieren (15).

Anlehnend an diese Erkenntnisse und den experimentellen Nachweis,

daß die Zunahme der Magensäuresekretion bei insulinbedingter Hypoglycämie nach Durchtrennung der gastralen Vagusfasern ausbleibt, entwickelten Jemerin, Hollander und Weinstein 1943 ein Verfahren, um mit Hilfe der Säurestimulation bei Hunden experimentell angelegte normal innervierte von vollständig denervierten Magentaschen unterscheiden zu können (253). Als dann im Jahre 1943 von Dragstedt und Owens die Vagotomie als verbessertes chirurgisches Operationsverfahren in die Klinik eingeführt wurde, gelang es Hollander und Mitarbeitern, ausgehend von obigen früheren tierexperimentellen Beobachtungen, als Nachweis der vollständig durchgeführten Vagus-Durchtrennung, einen exakt definierten Test zu konzipieren (232,233).

2) Standard-Insulin-Test nach Hollander

a) Zusammenfassung der technischen Durchführung:

Vorbereitung: flüssige Kost am Vortag; Nüchternheit ab Mitternacht; Magensonde oral Nr. 14, Verwerfung von Speichel;

Technik: Manuelle Saftaspiration; Absaugen des Nüchternsekretes, zusätzlich 2x15 Min. Basalfraktion; 15 IE Altinsulin i.v., ab 1948 20 IE Altinsulin i.v.; 6x15 Min. stimulierte Fraktionen nach Insulingabe; angestrebter Hypoglycämiebereich unter 50 mg %;

Bestimmungen: Blutzuckerbestimmung 0,30,90 Min. p.I. (Bestimmungsmethode nach Shaffer, Hartmann, Somogyi); Messung des Magensaftvolumens in ml, Bestimmung der Freien- und Gesamtsäure mittels Titration mit 0,1 NaOH; als Indikatoren Bromphenolblau und Phenolrot;

Sicherheitsmaßnahme:

Bereitstellung einer Glukose-Infusionslösung

Interpretation: $MAC > BAC + 20 \text{ mEq/l}$

aa) positiv

bzw

$MAC > BAC + 10 \text{ mEq/l}$

wenn $BAC = 0$ (Messen der Freien Säure)

MAC ... Maximal Acid Concentration

BAC ... Basal Acid Concentration

bb) negativ

- Säurekonzentration muß geringer sein als bei aa).

- Anacidität darf nicht vorliegen

b) Zusammenfassung von Hollanders eigenen Erklärungen zum Test
(nahezu direkte Übertragung, nur vereinzelt gekürzt; Text 1946 und 1948)

1) *Was beabsichtigt der Test?*

Der Test verfolgt den Zweck, die Kontinuität der sekretorisch wirksamen Nervenfasern am Magen nach Vagektomie zu überprüfen. Ursprünglich wurde der Test, in Übereinstimmung mit der Meinung vieler Physiologen, allein als Nachweis zur Überprüfung der Kontinuität der gastralen Vagusfasern angesehen. Nach neueren derzeit vorliegenden Untersuchungsbefunden sollen angeblich auch im cervikalen Vagus-Anteil sekretorisch aktive Fasern vorhanden sein, die aber auf andere Weise als die subdiaphragmatischen gastralen Hauptvagus-Stämme zum Magen ziehen. Dabei sollen diese Fasern sowohl innerhalb der Oesophaguswand verlaufen, wie auch abzweigen und selbständig durch das Zwerchfell treten können. Weiterhin werden neuerdings auch cholinerge spinale Nervenfasernanteile beschrieben, die aus dem thorakalen Rückenmark stammend über den Plexus coeliacus den Magen erreichen sollen. Es wird auch darüber diskutiert, daß die spinalen Nervenfasern-Anteile für den Magen ebenso sekretorische wie motorische Fasern beinhalten können und ähnlich dem N. Vagus auf insulinbedingte Hypoglycämie ansprechbar sein sollen. Aus diesem Grunde muß demnach, bis weitere klärende Ergebnisse vorliegen, der Insulin-Test auf alle die Magensäuresekretion beeinflussende Nervenfasern bezogen werden und nicht nur allein wie ursprünglich formuliert, auf den gastralen Vagusanteil.

2) *Wie wird der Insulin-Test durchgeführt?*

Gegenüber der 1946 beschriebenen Anleitung werden 1948 zwei Verbesserungen empfohlen.

- Zusätzlich zum Nüchternsekret sind zwei 15 Min. Fraktionen Ruhe- oder Basalsekret abzunehmen. Der Mittelwert dieser beiden Säurefraktionen wird an Stelle des Nüchternsekretes als Ausgangswert in der Beurteilung des späteren Anstieges der Säurekurve nach Insulingabe angesehen.
- Die ursprüngliche Standard-Dosis wird von 15 auf 20 IE Insulin erhöht, um die Möglichkeit, eine ausreichende Hypo-

glycämie zu gewährleisten, zu verbessern

- 13) Reichen an Stelle einer Blutzuckerkurve auch die Insulin-Dosis oder auch physisikalische Anzeichen wie Schwitzen, Schwindelgefühl, Sehstörungen allein als Beweis einer angemessenen Hypoglycämie aus?

Nicht Insulin selbst, sondern die von ihm verursachte Hypoglycämie ist als zentraler Stimulus anzusehen. Da der Grad der Hypoglycämie nicht zuverlässig von der Insulin-Dosis abgeleitet werden kann, ist letztere kein verlässlicher Maßstab. Physische Zeichen als Beweis einer Blutzuckersenkung sind gänzlich abzulehnen.

- 14) Wie genau muß an dem Blutzuckerwert von 50 mg% als angemessener Hypoglycämiewert festgehalten werden?

Empirische Studien an Hunden zeigten 50 mg% als angemessene vagale Stimulation. Wenn es bei wenig über 50 mg% keinen deutlichen Anstieg der freien Säurekurve ergibt, ist der Test ungültig und zu wiederholen.

- 15) Reicht eine einmalige Blutzuckerbestimmung, 30 Minuten nach Insulingabe aus?

Die Antwort heißt nein. 2/3 der Tests zeigten nach 30 Minuten den ausreichenden Hypoglycämiewert. Beim Test wurde er erst nach 60 bis 90 Minuten erreicht. Bei nicht kontinuierlich aufgezeichneten BZ-Kurve wäre dieses letzte Drittel ungültig, da der vorausgesetzte geforderte BZ-Wert, wie oben beschrieben, bei nur einmaliger Messung nicht nachweisbar gewesen wäre.

- 16) Wann ist ein Insulin-Test ungültig?

- Bei nicht ausreichender Hypoglycämie,
- Bei dem Versäumnis, die Basalsekretion als Kontrollwert zu bestimmen,
- Bei inkorrektener Sondierung, deutlich durch vollständiges Fehlen der Sekretion oder bei Aspiration von Duodenalsaft;

7) Was bedeutet eine positive Testantwort?

Zwei oder mehrere Sekretionswerte müssen nach Stimulation in ihren Konzentrationswerten deutlich über den Basalsekretionswerten liegen.

-Anstieg der Freien Säure um 20 mN oder höher

-Anstieg der Freien Säure um 10 mN bei anaciden Basalsekr.

Diese Werte sind willkürlich und auf Grund bisheriger Erfahrungen aus Tierversuchen abgeleitet. Diese Definition setzt eine Genauigkeit der Titrationstechnik auf ± 3 mN voraus.

8) Was bedeutet eine negative Testantwort?

-Es muß klargestellt sein, daß der Patient überhaupt HCI produzieren kann. Dies ist per Histamintest, Nachsekretionstest oder durch einen anderen Test aufzuzeigen, wenn möglich am selben Tag zusammen mit ~~der~~ Insulin-Test.

-Die Säurekurve muß flach verlaufen ohne nachfolgenden Anstieg. Unklar verlaufende Kurven, die nicht eindeutig positiv oder negativ ausfallen, sind zu verwerfen. Testwiederholung ist in diesen Fällen angezeigt.

9) Was besagt ein positiver Insulin-Test nach bilateraler Vago-tonie?

Eine positive Sekretionsantwort bedeutet das Fortbestehen einiger sekretorischer Nervenfasern, entweder vagalen oder vagal wirkenden, spinalen Ursprungs, wie bereits im Abschnitt 1) angesprochen. Demnach können, auch bei genauesten vollständigen Durchtrennung der gastralen Vagus-Anteile, weiterhin noch einige andere Nervenfaserverbindungen bestehen. Dies kann dann begreiflicherweise bei einigen Patienten die Ursache sein für einen postoperativ weiterhin bestehenden insulin-positiven Befund. Auf Grund dieser Zusammenhänge sagt ein positiver Insulintest nicht mit letzter Sicherheit aus, inwieweit vom Operateur alle gastralen Vagusäste vollständig durchtrennt worden sind.

10) Was besagt ein negativer Insulin-Test nach bilateraler Vagotomie?

Eine wirklich negative Testantwort bedeutet vollständige Neurektomie, insbesondere wenn auch wiederholte Nachprüfungen dies bestätigen. Eine postoperativ vorliegende Anacidität sollte zuvor aber durch Überprüfung mit dem Histamintest ausgeschlossen worden sein. Die Anacidität kann von einer wirklichen Achlorhydrie herrühren, so wie es zum Teil auch bei nicht operierten Patienten zu sehen ist, oder sie kann entstehen bei Neutralisation durch Darminhalt, wie beispielsweise bei kombinierten Op-Verfahren, so der Vagotomie zusammen mit Teilresektion oder Gastroenterostomie. Der Nachweis von Galle allein ist kein absoluter Beweis für eine durch Neutralisation entstandene Anacidität.

Wenn an ein und demselben Tag der Insulin-Test Anacidität aufzeigt, der Histamintest aber Freie Säure mit vergleichbaren Mengen Gallensaft stimuliert, dann ist die Testantwort negativ. Wenn auch der Histamintest negativ ausfällt, dann besteht entweder eine wirkliche Achlorhydrie oder eine Neutralisation und der Insulintest muß später wiederholt werden. Derartige Unklarheiten sind nach eigener Erfahrung nie allein nach Vagotomie aufgetreten, sondern nur nach Vagotomie in Verbindung mit einer Resektion oder Gastroenterostomie.

11) Was ist der klinische Aussagewert eines Insulin-Tests über den therapeutischen Erfolg der Vagotomie?

Zu keiner Zeit wurde von uns behauptet, daß der Test eine Vorhersage über die Ulcusheilung, die Beschwerdefreiheit oder die Rezidivquote zuläßt. Der Test kann nur dahingehend als Indikator angesehen werden, inwieweit eine erfolgreiche Neurektomie derjenigen Vagusfasern erfolgt ist, die die Stimulation der Magensäuresekretion bewirken.

12) Warum wird bei einem negativen, postoperativen Insulintest, trotz vollständig durchgeführter Vagotomie, noch Freie Säure sezerniert?

Die Operation schaltet nur die neurale oder kephale Phase der Magensekretion aus, nicht die humorale.

13) Kann die Säure-Kurve zusätzliche Informationen geben?

Alle Charakteristika, wie Höhe, Dauer der Erhöhung und zeitlicher Verlauf variieren sehr stark. Sie hängen einmal ab von der Rate und dem Ausmaß der Sekretion von Insulingabe, zum anderen vom Grad der Hypoglycämie, ebenso auch von der besonderen psychischen Empfindlichkeit des Probanden. Eine quantitative Aussage über den Grad der Vagectomie ist nicht möglich.

14) Ist der präoperative Insulin-Test ein Maß der psychischen Sekretionsaktivität oder der Vagusreizbarkeit?

Untersuchungen über diese Zusammenhänge sind nicht bekannt, Beziehungen könnten bestehen.

15) Die Durchführung des Insulin-Tests bis 2 Wochen nach der Vagotomie ergibt kein repräsentatives Ergebnis. Postoperative Wiederholungstests sind stets wichtig.

(Ende der direkten Übersetzung)

3) Insulin und Hypoglykämie

a) Stimulierende Wirkung von Insulin auf die Magensäuresekretion

1927 stellten erstmals Simici, Popesco und Diculesco einen Anstieg des Volumens und der Säurekonzentration des Magensaftes während Hypoglykämie fest, was sie durch subcutane, intramuskuläre wie auch intravenöse Verabreichung von Insulin bewirkt hatten (458). Kurze Zeit später bestätigten weitere Autoren, wie 1929 Corbini, 1931 La Barre, 1930 Roholm, 1932 Kalk wie auch Lapp diese Beobachtungen (83,269,316,317,323,446). Okada und Mitarbeiter konnten 1929 darüber hinaus aufzeigen, wie die Zunahme an Volumen und HCl-Konzentration aufhörte, wenn intravenös Glucose verabreicht wurde (393). Aus diesen Beobachtungen leitete man bereits schon zu jener Zeit die Erkenntnis ab, daß als Ursache der Magensäuresekretion die Hypoglykämie und nicht das Insulin selbst angesehen werden müsse (299, 316,317,446). Einige Arbeitsgruppen fanden weiterhin heraus, daß die chemische Zusammensetzung des Magensaftes nach insulinbedingter Hypoglykämie mit jener vergleichbar war, die nach parasympathischer Stimulation auftrat, im Gegensatz beispielsweise zu der Histamin stimulierten Sekretion (525). Nach Atropingabe (51,107) oder nach beidseitiger Vagotomie (317,393) wurde ein Aufhören der Sekretion ebenso wie nach Glucosezufuhr beobachtet (18,57,62,223,375). Der Nachweis, daß die insulininduzierte Hypoglykämie an parasympathischen Hirngebieten, genauer an einem innerhalb der Gefäßversorgung der Arteria carotis communis gelegenen Bezirk wirkt, wurde 1931 von La Barre mit Hilfe von überkreuzgeschlossenen Kreislaufversuchen an Hunden geführt (317). Da Decerebration die Säuresekretion während der Hypoglykämie verhinderte, wohingegen Decortication dies nicht bewirkte, ordneten Jögi, Ström und Uvnäs 1949 (254) neben weiteren Autoren (374) diese Vorgänge subcorticalen Zentren zu (254). Im Jahre 1965 fanden Ridley und Brooks bei Ratten, ebenso wie 1969 Davis und Weiner bei Hunden, daß die getrennte symmetrische mechanische Beschädigung der anterolateralen hypothalamischen Kerngebiete eine Blockierung der Sekretionsantwort nach Insulingabe bewirkte,

vergleichbar dem Bild nach erfolgter Vagotomie (95,368,443). Von Misher und Brooks wurde 1966 beschrieben, daß die direkte elektrische Stimulation der unilateralen Hypothalamusregion bei Ratten einen Anstieg der Basalsekretionsrate bewirkte, was nach Durchtrennung beider Vagusstämme unterblieb (368).

Interessante Aspekte wurden in mehreren Arbeiten von Colin-Jones und Himsworth, wie auch von Hirschowitz und Sachs aufgezeigt. Ausgehend von der Tatsache, daß die Belegzellen bei insulininduzierter Hypoglykämie stimuliert werden, Säure zu sezernieren, sobald die Plasma-Glucosekonzentration unter einen kritischen Wert abfällt, überprüfte man hier die Magensäuresekretion nach Gabe von zwei synthetischen, nicht metabolisierbaren Glucose-Derivaten. So fanden 1965 Hirschowitz und Sachs bei 2-Deoxy-D-Glucose und 1969 Colin-Jones und Himsworth bei 3-O-Methylglucose heraus, daß beide Substanzen ebenfalls einen der insulinbedingten Hypoglykämie vergleichbaren Sekretionsanstieg bewirkten (78,221,224). Eine durch diese drei Stimuli induzierte Magensäuresekretion ließ sich aufheben nach Durchtrennung beider Vagusstämme oder nach Glucosegabe (78,465). Damit lag die Erkenntnis nahe, daß in allen diesen Fällen das Sekretionsgeschehen mit einer verringerten Verfügbarkeit der metabolisierbaren Glucose für den Stoffwechsel zusammen hängen müsse, insbesondere für den auf Glucosemangel empfindlich ansprechenden Hirnstoffwechsel (79).

Hypoglykämie und 3-O-Methylglucose zeigen biochemisch einen ähnlichen Wirkungsmechanismus. Sie verursachen beide eine Abnahme der Glucose- Oxydation seitens des ZNS durch Verringerung des Glucose-Transfers vom Plasma in die Hirnzellen (221). 2-Deoxy-D-Glucose reduziert ebenfalls die GlucoseOxydation im Gehirn, jedoch nicht wie bei 3-O-Methylglucose, wo sich ein nichtmetabolisierbarer Zucker in den Vorgang des Glucose-Transfers in die Hirnzelle einschleust, sondern 2-Deoxy-D-Glucose stört innerhalb der Zelle (466). Der 6-phosphat-Ester der 2-Deoxy-D-Glucose wirkt als ein starker, kompetitiver Enzym-Inhibitor der Glykolyse (466).

Auf Grund dieser Untersuchungen, basierend auf Sekretionsstudien

nach systemischer Verabreichung dieser beiden synthetischen Glukose-derivate, im Vergleich zu dem Verhalten nach Insulin induzierter Hypoglykämie, zogen Colin-Jones und Himsworth den Schluß, daß im lateralen Hypothalamusbereich ein Rezeptor existieren müsse, der auf eine Konzentrationsverringerung von metabolisierbarer Glukose im Blut anspricht (79,80).

Durch experimentelle Tierversuche konnten die Autoren ihre These auch untermauern. So soll bei Ratten die lokale Applikation von 0,25 mg 2-Deoxy - D-Glukose unter sterotaktischer Kontrolle in den lateralen Hypothalamus-Bereich und nur hier, einen deutlich anhaltenden Magensäuresekretionsanstieg bewirken, vergleichbar mit den Sekretionswerten nach i.v. Gabe von Insulin, 2-Deoxy-D-Glukose oder 3-O-Methylglukose. Die lokale Applikation des Lokalanästhetikums Lignocaine in den lateralen Hypothalamusbezirk jeder Seite und nur hier, nicht an anderen Stellen, ergab eine Hemmung der vorher stimulierten Säuresekretion (79). Darüber hinaus ließen die Ergebnisse weiterhin den Schluß zu, daß diese Chemorezeptoren jeder Seite des Hypothalamus Verbindung zu den beiden Vagussträngen haben müssen, da das Durchschneiden nur eines Astes diese Sekretion abschwächte, aber nicht aufhob.

Zusammengefaßt kann die stimulatorische Wirkung von Insulin auf die Magensäuresekretion so erklärt werden:

Das Gehirn besitzt keine Reserven an oxydierbaren Kohlehydraten, zudem ist der Hirnstoffwechsel auch nicht zur Utilisation von freien Fettsäuren befähigt. Eine Blutzuckersenkung führt somit zu einer Reizung der Gehirnzelle, möglicherweise auch im Sinne einer Alarmreaktion, da besonders die ZNS-Zelle in ihrer Funktion ausschließlich auf einen konstanten Blutzuckerspiegel angewiesen ist. Die langen präganglionären Bahnen des N. Vagus entspringen im vorderen Hypothalamus, an einer Konvergenzstelle von Einflüssen höherer Hirnzentren. Sie leiten die Impulse, entstanden im Sinne der Chemorezeptor-Theorie und hervorgerufen durch die insulininduzierte Hypoglykämie, schließlich zur Belegzellmasse. Hier wird dann die Säuresekretion ausgelöst (9,158,212).

1) Hemmwirkung von Insulin auf die Magensäuresekretion

Einige wenige Autoren beobachteten neben der Stimulation einen vollständig gegensätzlichen, nämlich inhibitorischen Wirkungsmechanismus von Insulin auf die Magensäuresekretion (21, 62, 64, 122, 142, 144, 211, 225, 227, 228, 230, 264, 271, 383, 384, 396, 397, 444, 488).

Allerdings ergeben die eingesehenen Literaturstellen über dieses Phänomen, auf Grund der unterschiedlichen und oftmals unklaren Aussagen hinsichtlich der verschiedenen Parameter wie Insulindosis, Blutzuckerverlauf oder Sekretionsabnahme, ein vielschichtiges und eher verwirrendes Bild. Zum Zwecke einer besseren Übersicht erscheint mir daher eine Einteilung nach drei Gesichtspunkten verständlicher zu sein. So lassen sich die beschriebenen Untersuchungsergebnisse einmal einer sogenannten frühen Hemmphase zuordnen, die unmittelbar nach Insulingabe berichtet wird. Zum anderen einer Hemmphase, die zu einem späteren Zeitpunkt einsetzt und die vor allem in Zusammenhang mit sehr tief abgesunkenen Blutzuckerwerten auftreten soll. Ein weiterer Teil umfaßt Hemmwirkungen von Insulin bei vorher stimulierter Säuresekretion, sowie Beobachtungen nach Vagotomie.

Frühe Hemmphase

Hierüber wurde insbesondere in früheren Jahren häufiger berichtet. So beschrieben 1930 Mahler neben einer Anzahl weiterer Autoren ein deutliches Absinken der Magensäuresekretion innerhalb der ersten 25 Minuten unmittelbar nach Insulingabe vor dem danach folgender Sekretionsanstieg. Die Möglichkeit einer direkten Insulinwirkung wurde bereits schon diskutiert (346, 384). Auch Roholm berichtete im gleichen Jahr über eine vergleichbare Hemmwirkung (446). Olson untersuchte 1953 bei 15 Patienten mit Ulcus duodeni das Sekretionsverhalten. Nach einmaliger Gabe von 25 IE Insulin intravenös fand er nach 30 Minuten eine deutliche Abnahme im Vergleich zu den Basalsekretionswerten (396). Nach Wiederholung dieser Untersuchung an einem Kollektiv von 33 gesunden Probanden ergaben sich ähnliche

Ergebnisse. So zeigten sich im Zeitraum von 15 bis 30 Minuten nach Insulingabe (regular insulin) sowohl eine Abnahme des Volumens wie auch der Säure (397).

Als mögliche Erklärung dieser frühen Hemmphase werden heute neben einer nicht näher ausgeführten möglichen direkten Insulinwirkung (346) vor allem auch die wahrscheinliche Glukagonverunreinigung des Insulines früherer Jahre diskutiert (31). Neben Aylett (13), die 1963 mit umfangreichen Untersuchungen die inhibitorische Wirkung des Glukagons auf die Magensäuresekretion bei Mensch und Tier aufzeigte, wurde dieser Hemmfaktor auch von weiteren Autoren beschrieben (48,74,77). Demnach bewirkten bereits 2 mg Glukagon, intravenös verabreicht, eine deutliche Hemmung der Säuresekretion nach einer Testmahlzeit. Im experimentellen Nachweis war eine anfängliche Hemmung angeblich auch vorhanden, wenn neben Glukagon gleichzeitig glukagonfreies Insulin verabreicht wurde (13). Nach Baron schwankt der Glukagonanteil handelsüblicher Insulinzubereitungen beträchtlich. Im Zusammenhang mit der technischen Entwicklung in der chemisch-pharmazeutischen Industrie sieht er zumindest bis 1945 darin die Hauptursache der berichteten Hemmwirkung (31). Erst in neuerer Zeit sollen sich derartige Glukagoneffekte nicht mehr auswirken können, da die Verunreinigung von Rowlinson und Lesfort im Jahre 1951 im allgemeinen mit weit unter 0,1 % angegeben wurde (48).

Hemmphase bei tiefer Hypoglykämie

Nechles und Mitarbeiter stellten in einer umfangreichen tierexperimentellen Untersuchungsreihe in den vierziger Jahren bei Hunden fest, daß nach Gabe von Insulindosen im Bereich von 0,5 bis 0,7 U/kg am Magen der Tiere eine deutliche Abnahme der Motilität wie des Tonus zu beobachten war (382,383). Die Hemmwirkung traf mit sehr niedrigen Blutzuckerwerten im Bereich von 10 - 28 mg% zusammen. Bei Wiederansteigen des Blutzuckers auf annähernd normale oder nur noch geringgradig erniedrigte Werte zeigte sich die für Insulin typische Hypermotilität. Nechles, Olson und Scruggs fanden 1942 ähnliche Verhältnisse auch bei ^{der} Magensäuresekretion. So zeigte

eine leichte Hypoglykämie, als Folge einer niedrigen Insulindosis, einen Sekretionsanstieg in den Pawlow-Nebenmägen. Tieferes Absinken der Blutzuckerkonzentration bewirkte eine Abnahme der Sekretion (384). In ähnlicher Weise haben Jordan und Mitarbeiter diese Beobachtungen 1964 bestätigt. Auch hier wurde die Säuresekretionshemmung nach Erhöhung der Insulindosis in Zusammenhang mit dem Blutzuckerabfall gesehen. Bei Glukosegabe nahmen Blutzuckerkonzentration wie auch Säuresekretion wieder zu (264). Der Einfluß verschiedener hoch gewählter Insulindosen bezüglich der Sekretionshemmung wird, wie aus nachfolgender Tabelle ersichtlich, unterschiedlich beurteilt (s. Tab. 1). Allerdings handelt es sich hier ausschließlich um tierexperimentelle Werte (31).

Clark berichtete über einen Patienten aus einem Kollektiv, bei dem nach Insulingabe der Abfall der Blutzuckeramplitude über 60 mg % betrug. Der dabei gemessene PAO-Wert war deutlich niedriger im Vergleich zum PAO-Wert bei anschließender Histaminstimulation (73).

Als mögliche Erklärung der Sekretionshemmung bei tiefer Hypoglykämie wurde von einigen Autoren geäußert, daß durch den niedrigen Blutzuckerwert direkt die Funktion der Belegzelle gehemmt werde, ähnlich der Sekretionshemmung intestinaler Enzyme oder der Hemmung der Colonmotilität bei Anoxie (284, 289, 427). Baron hält auf Grund eigener umfangreicher Untersuchungsergebnisse die bei Tierversuchen während sehr tiefer Blutzuckerwerte beobachteten Hemmwirkungen auch beim Menschen für nachgewiesen. Nach Barons Angaben tritt die Abnahme des Säure-Output's fast immer bei Blutzuckerspiegeln von weniger als 15 mg% auf (31).

Hemmwirkung von Insulin bei Stimulation mit Histamin

Eisenberg und Mitarbeiter berichteten 1963 wie nach histaminstimulierter Säuresekretion bei zusätzlicher Verabreichung von Insulin eine Sekretionshemmung auftrat, die sich auch durch anschließende Glukoseinfusion nicht mehr aufheben ließ (129). Den Beweis, daß nicht das Magenantrum für die Hemmwirkung verantwortlich gemacht werden konnte, erbrachten Ergebnisse an antrektomierten Tieren. Hier-

bei zeigte sich, daß die Hemmwirkung sogar noch stärker auftrat, gegenüber Tieren mit belassenem Antrum (129). Auch andere Arbeitsgruppen berichteten hierüber (271,394,433,444). Da der Hemm-Mechanismus nach Meinung dieser Autoren weder im Zusammenhang mit antralen Vorgängen (Inhibitor-Hormon), noch als Folge der Hypoglykämie erklärt werden konnte, folgerten sie, daß andere Wirkungen des Insulins, so z. B. Zusammenhänge mit der Molekülkonfiguration oder einer vorübergehenden Hyperkalosis der Parietalzelle, zeitweilig die Störung der Säurefreisetzung bewirken müßten (129).

Hirschowitz und Mitarbeiter haben in mehreren umfangreichen Untersuchungsreihen 1964, 1966 und 1967 diese Hemmwirkung nach hohen Insulindosen bei histaminstimulierter Säuresekretion erstmals genauer beschrieben. So bestand eine direkte Beziehung zwischen Insulindosis und Ausmaß der Hemmwirkung. Zusammen damit wurde über ein Absinken der K^+ -Ionenkonzentration im Plasma und im Magensaft berichtet (223,225,226,228,229,230), Beobachtungen die später auch von weiteren Untersuchern bestätigt wurden (214,281,327). Kein Zusammenhang ließ sich aufzeigen zwischen Ab- und Zunahme der Hypoglykämie und der Hemmwirkung. Letztere wurde erst aufgehoben, bzw. zeigte sich nicht mehr, wenn intravenös KCl verabreicht wurde (223, 225,226,227,228,229,230).

Forrest und Cose (153) konnten die von der parasympathischen oder sympathischen Nervenversorgung des Magens unabhängige Wirkung der Insulinhemmung nachweisen. Verdeutlicht wurde dies bei Anwendung von 2-Deoxy-D-Glukose zur vagalen Stimulation, eine Substanz, die keine Hypoglykämie erzeugt. Eine Dosiserhöhung hier zeigte keine Abnahme des Säureausstoßes. Zudem sollen die PAO-Werte nach 2-Deoxy-D-Glukose deutlich höher sein als nach Insulin (224,377).

Trotz zahlreicher Untersuchungen war der Wirkungsmechanismus dieser sekretionshemmenden Eigenschaft des Insulins lange Zeit völlig unbekannt, erst in den letzten Jahren scheinen sich durch die Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Hirschowitz Ergebnisse abzuzeichnen, die einen unmittelbaren Angriffspunkt von Insulin an der Belegzelle erkennen lassen (226,227,228,230).

IV. Methoden und Modifikation des Insulin-Tests

=====

1) Methodische Anmerkungen zur Sekretionsanalyse und ^{zur} allgemeinen Technik der Sekretgewinnung

a) Forderungen an die moderne Magensaftuntersuchung

Um dem Ziel einer individuellen Ulkuschirurgie näherzukommen, ist die Kenntnis des jeweiligen Sekretionstyps eine wesentliche Hilfe für die operative Therapie (146,151,194,195,200,210,234,235,236, 238,242,300,504). Den Weg hierzu weist die moderne Magensekretionsanalyse, obwohl die Fragen, ob, wann und welche Sekretionstests beim Patienten durchgeführt werden sollen, heute in der deutschsprachigen wie auch anglo-amerikanischen Literatur sehr unterschiedlich beantwortet werden (22,32,34,67,98,124,147,199,216,275,302,320,361, 378,398,411,414,417,439,448,464,490).

Grundbedingung muß jedoch die Forderung nach einheitlicher technischer Durchführung und Beurteilung der Magenfunktionstests sein, um sinnvolle Ergebnisse zu erhalten, die Vergleiche zulassen. Leider besteht darin in der klinischen Praxis eine erhebliche Willkür und Unterschiedlichkeit.

In über 100 Antwortschreiben auf eine ^{an} 300 deutsche medizinische und chirurgische Abteilungen gerichtete Umfrage einer Arbeitsgruppe der Chirurgischen Universitätsklinik Göttingen im Jahre 1973 geht dies klar hervor. Demnach werden die häufigsten Unterschiede deutlich a) bei der Gewinnung des Magensaftes, b) bei der Berechnung der Basalsekretion, c) bei der Dosierung und Applikationsart des Stimulans, d) bei der Berechnung der stimulierten Sekretionswerte, e) bei der Beurteilung des Säurewerte (291).

b) Geschichtliche Entwicklung der Magensaftuntersuchung

Die Untersuchung des Magensaftes mit der Schlundsonde ist eine alte Methode, die bereits schon um 1869 von Kussmaul und 1871 von Leube erwähnt wurde (275). Mit Hilfe dieser Untersuchungsmethode war man bereits damals schon in der Lage, Nüchternsekret zu entnehmen und

auf Menge, Gehalt an Salzsäure und weitere Bestandteile zu untersuchen. Eine ausgesprochene Hypersekretion mit Hyperazidität war verdächtig auf ein Ulkus, Anacidität auf ein Neoplasma. Genaue Messungen und weitergehende Aussagen waren damals allerdings noch nicht möglich. Ewald und Boas erweiterten diese ersten diagnostischen Versuche durch die Gabe eines Probefrühstücks vor der Magenausheberung, um auch die Magensaftproduktion auf einen Reiz hin untersuchen zu können. Rehfuß führte 1927 zusätzlich die fraktionierte Magenausheberung ein (437). Die Säurewerte ließen jedoch wegen der Verunreinigung des Magensaftes, sowie durch den unexakten Reiz des Probefrühstücks keine genauen Ergebnisse zu. 1924 führten Katsch und Kalk (270) den Coffeinprobetrunk und kurz darauf Ehrmann den Alkoholprobetrunk als Sekretionsreiz ein. Hierbei gab es keine grobe Verunreinigung mehr, lediglich eine Verdünnung des Magensaftes mußte in Kauf genommen werden. Aber auch diese Methoden waren schlecht reproduzierbar und erlaubten wegen des nicht exakt meßbaren Reizeffektes keine sicheren Aussagen (98,275,276,378,448,484,490).

Als Vorläufer unserer heutigen Untersuchungsverfahren ist der 1953 von Kay vorgestellte maximale Histamintest anzusehen (273). Analytisch wurde hierbei nicht nur die Säurekonzentration erfaßt, sondern zusätzlich die diagnostisch wichtigere in der Zeiteinheit sezernierte Säuremenge (22,25,27,65,247,464). Histamin als starkes Stimulans für die Fundusdrüsen bewirkt nach Injektion einer entsprechend großen Dosis die Stimulation sämtlicher Belegzellen, ohne daß eine Verunreinigung oder Verdünnung des Magensaftes von oral erfolgt. Da bei dem maximalen Histamintest jeweils alle Belegzellen zur Sekretion angeregt wurden, erhielt man somit erstmals reproduzierbare Werte, die zugleich einen Anhalt dafür gaben inwieweit die Belegzellmasse im Normbereich lag (137,273). Da wie bereits schon erwähnt, die Belegzellen der Magenschleimhaut H^+ - und Cl -Ionen in einer konstant hohen Konzentration von ca. 150 mVal/l bilden (151, 350,360,404), konnte bei Stimulierung aller Belegzellen mit Hilfe der in der Zeiteinheit abgeschiedenen Säuremenge auf ihre absolute Zahl geschlossen werden (411). Card, Shay, wie auch Tongen

konnten eine solche quantitative Beziehung nachweisen. Sie fanden, daß bei maximaler Histaminstimulation ca. 50 Millionen Belegzellen ca. 1 mVal/l HCl in einer Stunde produzieren. Im Normalfall liegt somit die Säureproduktion bei ca. 20 mVal/h, bei ca. 1 Milliarde Belegzellen (68,398). Das maximale HCl-Sekretionsvermögen ist aber, wie auch die Belegzellmasse, bei dem einzelnen Menschen keine konstante Größe. Man nimmt an, daß die absolute Zahl der Belegzellen wahrscheinlich genetisch fixiert ist, sie kann angeblich aber im Laufe des Lebens infolge entzündlich-degenerativer und immunologischer Prozesse, wie auch in Abhängigkeit von nervösen und humoralen Stimuli variieren (398,401,406).

Die Weiterentwicklung von wirksamen und besser verträglicheren Stimuli mit unterschiedlichen physiologischen Angriffspunkten im Sekretionsablauf, jedoch immer im Sinne einer maximalen Stimulation, führte zum Histalog sowie zu dem erst in jüngerer Zeit synthetisierten Gastrin und den gastrinähnlichen Oligopeptiden, insbesondere dem Pentagastrin (1,86,267,285). Eine Sonderrolle hinsichtlich der sekretionphysiologischen Bedeutung nehmen Insulin und 2-Deoxy-D-Glukose ein, ebenfalls Substanzen, die eine maximale Säuresestimulation bewirken (123,232,233,466,505).

c) Vorbereitung des Patienten

Diesem Abschnitt wird häufig nur geringe Aufmerksamkeit gewidmet. Dabei erscheinen gerade hier umso mehr Überlegungen angezeigt, da alle Ungenauigkeiten in der Vorbereitungsphase und bei der Magensaftgewinnung die späteren Ergebnisse direkt beeinflussen können. Soweit überhaupt Mitteilungen zu finden sind, ist festzustellen, daß Übereinstimmung nur darin besteht, die Patienten anzuhalten, vor dem Test mindestens 12 bis 24 Stunden nüchtern zu bleiben. Wichtiger vielmehr erscheint es, den Patienten zunächst in einem ausführlichen Gespräch über den Ablauf der Untersuchung zu unterrichten (147). Damit kann einmal die nötige Vertrauensbasis geschaffen werden, die der verständlichen Aufregung und Verkrampfung des Patienten vor Magenschlauch und Venenpunktion entgegenwirkt, andererseits wird

damit auch gleichzeitig versucht, einen durch diese Vorgänge ansteigenden Vagotonus und damit eine nachfolgende artefizielle Erhöhung der Basalsekretion zu dämpfen. Die Einflüsse von psychischen Faktoren auf die Sekretion wurden mehrfach nachgewiesen (45,99,345,447,453,469,482,494). Aus diesem Grunde erscheint auch wichtig darauf hinzuweisen, unter welchen äußeren Bedingungen die Untersuchung abläuft. Ist beispielsweise ein ruhiger, separater Raum vorhanden? Nur sehr wenige Autoren weisen auf derartige Gesichtspunkte hin. Sie halten es unter anderem für unmöglich, eine verlässliche quantitative Magensaftuntersuchung in einem belegten Krankenzimmer, einem häufig frequentierten, turbulenten ^{oder} Dienstraum des Funktionspersonals oder gar auf dem Flur der Abteilung des Labors durchzuführen (378). Weiterhin sind neben räumlichen auch personelle Voraussetzungen von großer Bedeutung (44,147,378). Nur wenn die Untersuchungen über längere Zeit in der Hand derselben Funktions-Person liegen, sind brauchbare Resultate zu erwarten (s. Abb. 7). Nur wenige Untersucher empfehlen, von jeder Person ein Protokollblatt mit persönlichen Daten, kurzer Anamnese und Meßwerten von Körpergewicht, Größe, Puls und Blutdruck zu erstellen. Weiterhin sollte sichergestellt sein, daß Medikamente, speziell Antacida, Spasmolytika, Tranquillantien, Sedativa, 48 bis mindestens 24 Stunden vorher abgesetzt worden sind (76,147,159,406,511). Durch dieses Vorgehen soll der Untersucher die Möglichkeit haben gefährdete Patienten (Blutdruck, Puls), sowie durch entsprechende Medikation bedingte Fehlwerte zu eliminieren.

d) Gewinnung des Magensaftes

Bei der Magensonde handelt es sich meistens, soweit darüber Angaben zu finden sind, um eine zum einmaligen Gebrauch bestimmte, röntgendichte, modifizierte Levinsonde Nummer 14 bis 16. Die Spitze der Sonde sollte abgestumpft und mit einer Öffnung versehen sein, daß der beim Absaugen auftretende Sog nicht so stark werden kann, die Schleimhaut in die seitlich angebrachten Öffnungen zu drücken und dabei Läsionen, evtl. sogar mit Blutaustritt, hervorzurufen (442). Die früher zur Magensaftaspiration gebräuchlichen dünnen Sonden mit Metallolive sollten nicht mehr benutzt werden (76,406,411). Cleland

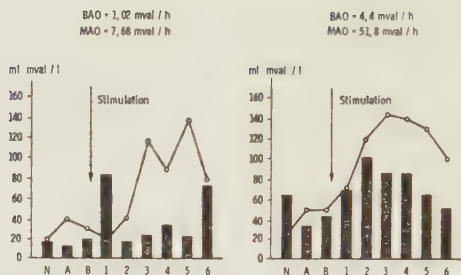


Abb. 7: Sekretionskurve eines Patienten, der seinen Magen-saft selbst absaugte (links) und nach Sekretabsaugung beim gleichen Patienten mit einer elektrischen Pumpe (rechts)- (Koch 1973);

hat eine Spezialsonde entwickelt, die zwei Lumina besitzt. Das eine Lumen dient der Aspiration, das andere der Insufflation von Luft bei leergesaugtem Magen (75).

Das Einführen der Sonde wird meistens im Sitzen empfohlen. Das nasale Einbringen wird dem oralen vorgezogen, damit möglichst wenig Speichel sezerniert wird und die Belästigung für den Patienten geringer bleibt (185,276,411). Durch unterstützende aktive Schluckbewegungen des Patienten gelingt es meist leicht, die Sonde in den Oesophagus und weiter in den Magen zu bringen.

Keineswegs eindeutig sind die Aussagen über die röntgenologische Kontrolle der Sondenlage. Selbst in neueren und teilweise umfangreichen Arbeiten wird eine röntgenologische Kontrolle entweder nicht erwähnt oder ausdrücklich nicht für notwendig erachtet (19,135,258,417,421,436,447,519). Hierzu muß festgestellt werden, daß ein zuverlässiges und repräsentatives Ergebnis voraussetzt, daß der Magensaft möglichst exakt quantitativ gewonnen wird (399,432,490). Alle späteren Interpretationeswerte, soweit sie nicht allein die Konzentration der Salzsäure betreffen, werden durch die Größe des Volumens mitbestimmt. Da ohnehin meist Magensaft durch den Pylorus verlorengeht, d. h., das Volumen auch bei genauester Technik immer zu klein gemessen wird (276,279), muß gefordert werden, daß die Sonde am tiefsten Punkt des Antrums zu liegen hat. Dann nämlich ist dieser ins Duodenum abfließende Faktor zu vernachlässigen, da er in etwa bei allen Patienten gleich groß sein wird. Entsprechende Kontrolluntersuchungen mittels Farbstoffmarkierung lassen den Sekretverlust, gemessen an der Menge des reaspirierten Farbstoffes, bei ca. 10 % liegen (410). Bei intaktem Magen muß man also damit rechnen, daß selbst bei optimaler Technik etwa 10 % des Saftes während der Aspiration durch den Pylorus entleert werden. Als weitere Fehlerquelle ist die Neutralisation der sezernierten HCl durch Reflux von Galle oder Pankreassekret anzusehen. Insbesondere bei Untersuchungen am resezierten Magen werden Sekretverluste durch die Anastomose und den Reflux zweifellos häufig größere Fehlwerte verursachen (410). Nach Callender (65) muß ohne Röntgenkontrolle der Sondenlage damit gerechnet werden, daß sich die Sondenspitze bei 28 % der Unter-

suchten in einer völlig ungeeigneten Lage befindet. Rick (442) berichtete sogar von 33 %. Größere statistische Untersuchungen im gastroenterologischen Labor der Universität von Pennsylvania ergaben angeblich sogar in 50 % und mehr der Fälle nach blinder Einführung eine unbefriedigende Lage der Magensonde (276). In der gleichen Größenordnung liegen die Angaben von Baren (27) und Castell (71). Dieses Verhältnis besserte sich nicht wesentlich, wenn die Sonde erneut blind eingeführt wurde, auch wenn sie die für eine richtige Lage notwendige Länge hatte (71). Eine nicht seltene Ursache für eine ungünstige Position ist das Aufrollen oder Umschlagen der Sondenspitze im Fundusbereich, insbesondere bei einem Kaskadenmagen (490). Erheblich komplizierter verhält es sich am resezierten Magen (410).

Nach Beobachtungen Keels (276) sollte auf die Durchleuchtungskontrolle selbst bei großer Erfahrung der Laborantin und auch dann, wenn das Nüchternsekret oder die früher übliche Kochsalzprobe leicht aspiriert werden können, nie verzichtet werden. Die Röntgenkontrolle der Sondenlage ist somit immer angezeigt (67, 157, 159, 182, 276, 279, 378, 398, 448, 485). Als günstigste Körperhaltung für die Magensaftgewinnung wird übereinstimmend die linksseitenlage mit leicht eleviertem Oberkörper vorgeschlagen (182, 390). Anschließend muß als erstes der Inhalt des Magens vollständig entleert werden. Das erhaltene Nüchternsekret ist zu verwerfen. Der nun von diesem Zeitpunkt ab sezernierte Magensaft ist kontinuierlich und vollständig manuell oder maschinell abzuziehen und zu sammeln. Von Johnston und McCraw (257) konnte mit Hilfe von markiertem Humanalbumin, durch kontinuierliche Absaugung per Hand (20 ml Rekordspritze) über 90 %, bei Absaugen in zehnminütigen Abständen nur noch 30 % der Testsubstanz wiedergewonnen werden.

Beim kontinuierlichen Absaugen mit einer Unterdruckpumpe wurden teilweise Verluste bis zu 50 % beobachtet (257). Am geeignetsten scheint daher die kontinuierliche Aspiration mit Hilfe einer 20 ml Rekordspritze per Hand zu sein (378, 414).

Patienten mit Speiseresten im Nüchternsekret sind vom Test zurückzustellen (147). Der Speichel sollte nicht geschluckt werden, gün-

stiger ist es ihn mit Hilfe einer Schale aufzufangen oder ihn abzusaugen (76,185,276).

1) Säurebestimmung, Maßzahlen, -titration

Die Entwicklung der modernen Sekretionsanalyse ist im wesentlichen gekennzeichnet durch die Tendenz, quantitative Aussagen über die Magensaftsekretion zu erhalten, sowohl über die basale oder interdigestive, wie auch über das maximale Sekretionsvermögen nach pharmakologisch gesetztem Reiz. Der Magensaft muß daher kontinuierlich und so vollständig wie möglich aspiriert werden. Im allgemeinen sind 15-minütige Sammelportionen in Meßzylindern zur ausreichend genauen Bestimmung der Sekretvolumina üblich (159,378,442). Bewertung finden Magensaftvolumen (ml), pH-Wert, Säurekonzentration (mVal/l) und Säuremenge pro Zeiteinheit, bzw. Acid-Output (mVal/h).

Titration

Genau abgemessene Magensaftproben, meistens 5 oder 10 ml, werden mittels n/10 NaOH mit dem pH-Meter auf einen bestimmten pH-Wert titriert. Empfohlen wird in neuerer Zeit einmal die pH-Bestimmung im aspirierten Magensaft, als Ausdruck der aktuellen Wasserstoffionenkonzentration, sowie anschließend die Titration entweder auf den Neutralpunkt von pH 7 (67,76,147,149,185) oder auf den Blutwert von pH 7,4 als Ausdruck der gesamten titrierbaren Acidität (276,378,411,442). Die Messung der aktuellen Wasserstoffionenkonzentration wird in zunehmendem Maße mit pH-Meter vorgenommen, ebenso die Titration auf pH 7 bzw. pH 7,4. Die häufig in klinisch-chemischen Labors noch gebräuchlichen Indikatoren sind abzulehnen (125, 442). Sie zeigen angeblich den Farbumschlag bei der Titration ohne exakten Vergleich mit einer Indikatorlösung von definiertem pH unscharf, daher erscheinen sie weniger geeignet für die klinische Praxis. Läßt sich die Verwendung eines Indikators nicht umgehen, so wird noch am ehesten Phenolrot (Umschlagpunkt 6,8 - 8,4) empfohlen (25,26,98,185,276,337,360,378,398,411,442). Die früher von Michaelis willkürlich gewählte Unterscheidung zwischen freier und gebundener Säure ist abzulehnen, sie ist nicht vereinbar mit heutigen wissen-

schaftlichen Erkenntnissen (76,149,185,276,432,441,442). Anhand der für ein abgemessenes Volumen Magensaft verbrauchten Menge Natronlauge bekannter Normalität wird die Gesamtwasserstoffionenkonzentration, bzw. die gesamte titrierbare Acidität wie folgt errechnet (76,441,442):

eingesetztes	gesuchte	Verbrauch	Normalität der
Volumen	X H^+ -Ionen-	= an NaOH	X verwendeten
Magensaft	Konzentration	(ml)	NaOH x Titer
(ml)	(mVal/l)		Val/l)

gesuchte H^+ -

Ionenkonzentration (mVal/l) = $\frac{\text{Verbrauch an NaOH (ml)} \times \text{Normalität (mVal/l)} \times \text{Titer}}{\text{eingesetztes Volumen Magensaft (ml)}}$

pH-Messung

Der pH-Wert ist definiert als der negative Logarithmus der Aktivität der Wasserstoffionen (56,76,441,442). Der pH-Wert einer Lösung wird dadurch ermittelt, indem man das Potential einer geeichten Elektrodenkette mißt, die aus einer pH-empfindlichen Meßelektrode und einer Bezugselektrode mit konstantem Potential besteht. Das Potential dieser Kette wird nach Umwandlung in einen Wechselstrom ausreichend verstärkt und mit einem Galvanometer angezeigt (441, 442). In der klinischen Chemie werden als pH-empfindliche Elektroden meist Glaselektroden verwendet. Als Bezugselektroden dienen Kalomелеlektroden (428,442).

Die Berechnung der Säurekonzentration aus dem pH-Wert ist möglich. Es muß für die genaue Berechnung aber ein von der totalen Ionenstärke abhängiger Aktivitätskoeffizient berücksichtigt werden, da dieser Faktor nur unter idealen Bedingungen gleich 1 ist (reine HCl).

Im Normalfall ist er kleiner als 1 (76). Umrechnungstabellen wurden von Moore wie auch von Pöge veröffentlicht (185,372,373,428).

Testablauf

Der Testablauf zeigt bei einzelnen Arbeitsgruppen erhebliche Unterschiede (s. Tab. 2). In der klinischen Praxis läßt sich für den Insulin-Test zunehmend das gleiche zeitliche Testmuster erkennen, wie es auch beim Histalog- bzw. Pentagastrintest üblich ist (147). So erfolgt, wie aus Tabelle 2 ersichtlich, die fraktionierte Sammlung des Magensaftes überwiegend als 4 x 15 Min. Basalsekretion und als 8 x 15 Min. stimulierte Sekretion (147,149). Die Säuremengen der einzelnen 15 Minutenportionen werden addiert und ergeben so die Werte als BAO (basal acid output) für die Basalsekretion und als MAO (maximal acid output) oder als PAO (peak acid output) für die stimulierte Sekretion (s. Abb. 8).

Basalsekretion

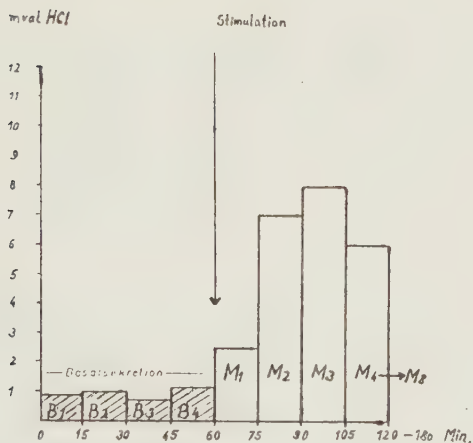
Als Basalsekretion wurde 1924 von Lim (Zit.490) die Säuresekretion des menschlichen Magens bezeichnet, die bei Fehlen jeglichen gezielten und vermeidbaren Reizes vorliegt (411,490). Sie soll Aufschluß geben über die Wirkungsintensität endogener Stimuli (Vagus und Gastrin). Schon 1943 hatten erstmals Dragstedt und Owens (112, 111) durch Bestimmung der 12-Stunden-Nachtsekretion die Unterschiede zwischen Magengesunden und Ulkuskranken näher verdeutlicht. 1951 zeigte Levin (329,330) in ausführlichen Untersuchungen, daß diese Aussagen ebenso gut während 1-stündiger Sekretionsmessung erhalten werden können. Heute wird die Basalsekretion hinsichtlich Bedeutung und Aussagewert von vielen Autoren unterschiedlich beurteilt (41, 121,276,291,400,411). So ziehen auch gegenwärtig Koelsch (295) die Untersuchung der nächtlichen Basalsekretion über 12 Stunden vor, ebenso Kahl (268), trotz großer beobachteter Schwankungen bei Volumen und Säure. Nach den Erfahrungen von Stutzer (482) aus dem Jahre

Tab.2 : Uneinheitlichkeit der Insulin-Dosis und im Testablauf bei 45 verschiedenen Untersuchern von 1946 bis 1978. (FC= Fasting Content,Nüchterninhalt)

Autor	Jahr	Insulin-Dosis		Testablauf basal/stim (Min)
		Standard-Wert	pro kg KG	
Hollander,F.	1946	15 IE	i.v.	1xFC/8x15
Hollander,F.	1948	20 IE	i.v.	2x15/6x15
Brooke,B.N.	1949	10 IE	i.v.	12x60/4x15
Olson,W.H.	1953	25 IE	i.v.	2x15/8x15
Lythgoe,J.P.	1961	20 IE	i.v.	1xFC/10x15
Bachrach,W.H.	1962	20 IE	i.v.	8x15/12x15
Stempien,S.J.	1962	11 IE	i.v.	8x15/8x15 bzw. 16x15
Ross,B.	1964	20 IE	i.v.	2x15/8x15
Bell,P.R.F.	1964			2x15/4x15
	1966	20 IE	i.v.	3x15/8x15
Hubel,K.A.	1966		0,15IE i.v.	1xFC/8x15
Allgöwer,M.	1966		0,2 IE i.v.	1x15/8x15
Johnston,D.	1967		0,25IE i.v.	2x15/8x15
Passaro,E.	1967	20 IE	i.v.	4x15/8x15
Bachrach,W.H.	1967		0,1 IE i.v.	8x15/8x15
Bank,S.	1967	15-20IE	i.v.	2x30/4x30
Gillespie,G.	1968			
	1970	20 IE	i.v.	2x15/8x15
Keel,H.-J.	1968		0,2 IE i.v.	4x15/8x15
Sun,D.C.H.	1968		0,15-0,2 IE	4x15/8x15
Stempien,S.J.	1968	11 IE	i.v.	8x15/8x15
Decker,G.A.G.	1969	20 IE		? /8x15
Isenberg,J.I.	1969		0,2 IE i.v.	2x15/16x15
Halter,F.	1969	12 IE	i.v.	2x15/8x15
Venables,C.W.	1970		0,2 IE i.v.	1x15/5x15
Rehner,W.	1970	16 IE	<u>s.c.</u>	2x15/8x15
Isenberg,J.I.	1970		0,2 IE i.v.	4x15/8x15
Schmidt,H.A.	1970		0,15IE i.v.	2x15/8x15
Thompson,B.W.	1970		0,2 IE i.v.	2x15/8x15
Kronborg,O.	1970		0,4 IE i.v.	4x15/8x15
Kronborg,O.	1971		0,2 IE i.v.	4x15/8x15
Helwing,E.	1971		0,2 IE i.v.	4x15/8x15
Watkin,D.F.L.	1971		0,2 IE i.v.	3x15/8x15
Welsch,K.-H.	1972		0,15IE i.v.	6x10/12x10
Gillespie,G.	1972		0,2 IE i.v.	4x15/8x15
Read,R.C.	1972		0,2 IE i.v.	2x15/8x15
Emas,S.	1972			4x15/6x15
	1974		0,2 IE i.v.	4x15/8x15
Templin,R.	1972		0,2 IE i.v.	4x15/ ?
Palkoska,F.	1972		0,2 IE i.v.	4x15/8x15
Hansky,J.	1972		0,2 IE i.v.	4x15/8x15
Ottenjann,R.	1973			
	1976		0,2 IE i.v.	4x15/8x15
Holle,F.	1973		0,15IE i.v.	6x10/12x10 bzw. 18-24x10
Köch,H.	1973			
	1975		0,2 IE i.v.	4x15/6x15
Korman,M.G.	1973		0,2 IE i.v.	4x15/8x15
Cowley,D.J.	1973		0,2 IE i.v.	4x15/8x15
Feifel,G.	1974		0,2 IE i.v.	4x15/8x15
Clodi,P.H.	1975		0,1 IE i.v.	4x15/8x15
Haftner,E.	1978		0,2 IE i.v.	4x15/8x15

Abb. 8

Schema der modernen Magensaftuntersuchung. Bei den eingezeichneten Kolumnen handelt es sich um einen Normalbefund.



BAO = Basal Acid Output = $B_1 + B_2 + B_3 + B_4$ (mval/h)

MAO = Maximal Acid Output $M_1 + M_2 + M_3 + M_4$ —|—

PAO = Peak Acid Output $(M_2, M_3) \times 2$ —|—

1970 soll angeblich eine nur über eine Stunde durchgeführte Messung ohne jeglichen diagnostischen Wert sein. Zusammen mit anderen Autoren fand er heraus, daß die Magensaftsekretion nach Legen der Magensonde stimuliert wird (380,469,482) und kam daher zu dem Schluß, daß der Fehler bei Verlängerung der Untersuchungszeit verringert wird. Wieder andere Untersucher sind dazu übergegangen, da nach deren Beobachtungen nur in der Periode unmittelbar nach Legen der Schlundsonde keine Basalbedingungen herrschen, den in der ersten halben Stunde gewonnenen Magensaft zu verwerfen (286,483). Demgegenüber reicht wieder anderen Autoren eine insgesamt nur 1/2-stündige Basalsekretionsmessung aus (216,490). Die bei weitem größte Zahl der Untersucher definiert heute die Basalsekretion als die Säuremenge, die nach 12-stündigem Fasten, morgens während einer Zeitspanne von 1 bis 1 1/2 Stunden in 15 Minuten Fraktionen gemessen wird (137,184,199, 398,411,490).

Nach Meinung dieser Autoren kann auf die aufwendige und diagnostisch nicht ergiebigere 12-Stunden-Aspiration bei einem "Routineverfahren" verzichtet werden (36,137,199,242,411). Zusätzlich zu dem in neuerer Zeit allgemein üblichen Begriff "BAO" führte Emas (137) 1974 einen "BPAO-30" ein. Dieser als Basal-Peak-Acid-Output bezeichnete Begriff wurde von Emas als Gipfelsekretion während zwei aufeinanderfolgender 15-Minuten Fraktionen mit dem höchsten Säurewert bezeichnet (137).

Abschließend ist anzumerken, daß anhand der eingesehenen Literaturstellen der Terminus "Basal-Sekretion" als allgemein bekannt und gebräuchlich angesehen werden darf, als Bezeichnung der Nüchtern- oder unstimulierten Sekretion. Dies trotz zunehmender Kritik hinsichtlich seiner Bedeutung und seines Aussagewertes. So wurden bei Basalsekretionsmessungen Abweichungen bis über 50 %, im Extremfall sogar bis über 100 % im Ergebnis beschrieben (36,147,483,490). Weiterhin ist inzwischen mehrfach nachgewiesen, daß sich im Magen eines "untrainierten" Patienten, durch die Untersuchungsbelastung seitens der psychischen und hormonalen Situation, nur bedingt wirklich basale Sekretionsverhältnisse aufzeigen lassen. Wiederholungsmessungen zeigten den Gewöhnungseffekt in Form einer Abnahme der Säurewerte

(36,147,349). Nach den Erfahrungen Barons (36) handelt es sich bei den Routineuntersuchungen überwiegend um erstmalige Messungen, die erhaltenen Basalsekretionswerte sind daher meistens durch äußere Reize beeinflusst (147).

Maximal stimulierte Sekretion

In den früheren Arbeiten, insbesondere auch in Zusammenhang mit der Entwicklung des Insulin-Tests (232,233), wurde als Maßstab der stimulierten Sekretion überwiegend die Höhe der Säurekonzentration angesehen (s. Tab. 10). Je nach Arbeitsgruppe wurden während bestimmter Zeitintervalle (meistens 15 Minuten) Magensaftproben entnommen und davon pH-Wert oder /und HCl-Konzentration bestimmt. Entsprechend dem Titrationspunkt ließ sich in Konzentration Freie- oder/und Gesamtsäure unterscheiden (s. Tab. 10). Erst ab 1953, mit der Einführung des Maximalen-Histamin-Tests von Kay (273), wurde als zusätzliche Bewertungsgröße für das Sekretionsgeschehen neben pH-Wert und HCl-Konzentration der "Output"-Begriff neu eingeführt. Darunter verstand man die pro Zeiteinheit sezernierte HCl-Menge, spontan (BAO) oder nach Stimulation (PAO, MAO) (76,442). Über die Definition dieser maximal stimulierten Sekretionsantwort gab es längere Zeit unterschiedliche Aussagen, wie die eingesehenen Literaturstellen hierüber zeigen. So prägte Kay (273) für den Histamin-Test die Begriffe MHR (maximal histamine response) oder auch davon abgeleitet FHR (first hour histalog response). Die Berechnung geschah durch Addition der Säuremengen der ersten vier 15-Minuten Portionen nach Gabe des Stimulans. Weiterhin bezeichnete man als PHR (peak hour histalog response) den Wert, der sich durch Addition der vier höchsten aufeinanderfolgenden 15-Minuten Portionen ergab, unabhängig davon, wann diese im Verlauf des 2 Stunden-Testes auftraten (147, 275). Analog diesem PHR-Wert und nicht mehr nur den Histamintest betreffend, bezeichneten Card und Marks (68) die maximale Sekretionsantwort als MAO (maximal acid output), entsprechend der Summe der Säuremenge in den 4 höchsten aufeinander folgenden 15-Minuten-Fraktionen. 1962 empfahl Baron (24,25) PAO (peak acid output) als

besonders geeigneten Wert. Diese sogenannte Gipfelsekretion errechnete man durch Addition der Säuremengen der beiden höchsten aufeinanderfolgenden 15-Minuten Portionen, wann immer sie auftraten und durch Multiplikation mit dem Faktor 2. Der PAO-Wert soll die Tatsache berücksichtigen, daß die maximale Sekretionsantwort zu unterschiedlichen Zeitpunkten während des Testes beginnen kann (s. Abb. 8). Als Nachteil wird hierbei von Kritikern angesehen, daß der Stundenwert durch Multiplikation von zwei Meßwerten erzielt wird, ein Vorgang bei dem auch die Meßfehler multipliziert werden (147). Wichtig ist hierbei auch, wie lange die jeweilige stimulierte Sekretion gemessen wird, um sicher die höchsten Gipfelwerte zu erfassen (28,36,356). Die errechneten PAO-Werte liegen angeblich immer um ca. 10 % höher als die tatsächlich gemessenen MAO-Werte (147). Nach Ansicht von Malkhlouf (352) ist angeblich allein PAO als die am weitesten zutreffende Messmethode anzusehen, nach einer einzigen Injektion des Stimulans, da der PAO-Wert der maximalen Säuresekretionskapazität am nächsten kommt.

Diese Output-Berechnungen und die Definition von MAO und insbesondere PAO finden allgemein zunehmend Verwendung und Anerkennung. Nur wenige Autoren stimmen dieser Terminologie nicht zu, so Kothe und Pöge (300). Nach deren Meinung ist unter stimulierter Sekretion der Betrag an mVal H^+ -Ionen zu verstehen, der durch Subtraktion des basalen von dem stimulierten Wert erhalten wird.

2) Insulin-Dosis

Zur vagalen Stimulation der Magensäuresekretion wird in der eingesehenen Literatur eine Vielzahl unterschiedlicher Angaben über die Höhe der Insulin-Dosis angeführt.

So wird einmal unterschieden in "vorgegebene feste Dosis" oder auch Standard-Dosis genannt ^{und} in "pro Kilogramm Körpergewicht bezogene Dosis". Weitgehende Übereinstimmung hingegen besteht in der raschen intravenösen Applikation des Alt-Insulins. Bei wissenschaft-

lichen wie auch tierexperimentellen Untersuchungen wird gelegentlich über eine intramuskuläre oder subcutane Anwendung berichtet (450,526), in der klinischen Praxis ist eine derartige Applikationsform die Ausnahme (73,438,454). Hollander selbst verabreichte laut seiner ersten Veröffentlichung über den Insulin-Test 1946 die einmalige Standard-Dosis von 15 Internationalen Einheiten (IE) "regular soluble insulin" intravenös (232). Bereits zwei Jahre später, im Jahre 1948, empfahl er die Dosiserhöhung auf 20 IE, mit der Begründung, einen ausreichenden Hypoglykämiebereich, den er unter 50 mg % Blutzuckerkonzentration gegeben sah, möglichst sicher zu gewährleisten (233).

Diese Dosis wird zum Teil auch heute noch, in Anlehnung an Hollander von einer Anzahl Untersucher benutzt (17,44,86,96,162,166,247,275,340,350,447,460).

Im Zusammenhang mit beobachteten Nebenwirkungen (472,473) wird daneben auch von vielen Untersuchern eine geringere Gesamtdosis im Größenbereich von 10 bis annähernd 20 IE vorgezogen. So halten Halter (187) und Madarasz (344) exakt 12 IE, Waddel (512) 12 bis höchstens 15 IE, Bank (23) 15 bis 20 IE, Duthie (124) 16 bis 20 IE und Stempien (472,473,474,476) wie auch Brooke (54) 10 IE Insulin hinsichtlich der Säuresekretion für ebenso aussagefähig. Eine grobe Berücksichtigung des Körpergewichtes versuchte erstmals Tovey (507), indem er Patienten mit einem Körpergewicht von 100 bis 120 Lb 15 IE Insulin, leichteren Patienten aber nur 10 IE verabreichte.

Gegenüber der Standard-Dosis (s. Tab. 3) kennt man die auf das Körpergewicht bezogene Insulin-Dosis (s.Tab. 4). Bachrach (17) empfahl als einer der ersten im Jahre 1962, da er einen Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Säuresekretionsvermögen annahm, eine genauere mit 0,1 IE Insulin pro kg Körpergewicht berechnete Dosis. Diese auf das Körpergewicht bezogene Insulin-Dosis findet auch gegenwärtig hauptsächlich Anwendung, leider bestehen aber auch hierüber unterschiedliche Ansichten, bezüglich der Dosishöhe (s.Tab. 4, Tab. 5). Am geläufigsten scheint die Dosis von 0,2 IE/kg Körpergewicht zu sein. Sie wurde vor allem von Baron (29,31,35) mehrfach

Autor	Jahr	Insulin-Dosis (feste Dosis)
Hollander, F.	1946	15 IE i.v.
Hollander, F.	1948	20 IE i.v.
Brooke, B.N.	1949	10 IE i.v.
Hunt, I.N.	1950	20 IE i.v.
Olson, W.H.	1953	25 IE i.v.
Waddell, W.R.	1957	12-15 IE i.v.
Lythgoe, I.P.	1961	20 IE i.v.
Bachrach, W.H.	1962	20 IE i.v.
Stempien, S.J.	1962	11 IE i.v.
	1968	
	1969	
Bell, P.R.F.	1964	20 IE i.v.
	1966	
Ross, B.	1964	20 IE i.v.
Passaro, E.	1967	20 IE i.v.
Kay, A.W.	1967	20 IE i.v.
Bank, S.	1967	15-20 IE i.v.
Tovey, P.J.	1968	10-15 IE i.v.
Gillespie, G.	1968	20 IE i.v.
	1969	
	1970	
Hart, W.	1969	20 IE i.v.
Decker, G.A.G.	1969	20 IE i.v.
Duthie, H.L.	1969	16-20 IE i.v.
Halter, F.	1969	12 IE i.v.
Madarasz, Z.	1971	12 IE i.v.
Smith, I.S.	1972	20 IE i.v.
Langer, L.	1972	20 IE i.v.

Tab. 3: Empfohlene Insulin-Dosen unterschiedlicher Autoren innerhalb der letzten 30 Jahre.

Tab.4 : Empfohlene Insulin-Dosen unterschiedlicher
Autoren innerhalb der letzten 30 Jahre.

Autor	Jahr	Insulin - Dosis (pro kg KG)
Allgöwer, M.	1966	0,2 IE i.v.
Keel, H.-J.	1968	"
Baron, J.H.	1969, 1970,	"
	1971, 1972	"
Isenberg, J.I.	1969, 1970	"
Hartung, H.	1969	"
Depisch, D.	1970	"
Venables, C.W.	1970	"
Haftter, E.	1970, 1978	"
Read, R.C.	1970, 1972	"
Ottenjann, R.	1970, 1973,	"
	1976	"
Thompson, B.W.	1970	"
Watkin, D.F.L.	1971	"
Kronborg, O.	1971, 1972,	"
	1973	"
Müller, K.	1971	"
Helwing, E.	1971	"
Kothe, W.	1971	"
Hansky, J.	1972	"
Palkoska, F.	1972	"
Templin, R.	1972	"
Gillespie, G.	1972	"
Emas, S.	1972, 1974	"
Elder, J.B.	1973	"
Korman, M.G.	1973	"
Koch, H.	1973	"
Cowley, D.J.	1973	"
Johnston, D.	1973	"
Fritsch, W.P.	1974	"
Feifel, G.	1974a,	"
	1974b	"
Geier, E.	1975	"
Meyer, W.	1976	"
Sun, D.C.H.	1960	0,25-0,3 IE i.v.
Bachrach, W.H.	1962, 1967	0,1
Hubel, K.A.	1966	0,15
Johnston, D.	1967	0,25
Ottenjann, R.	1967	0,15-0,2
Sun, D.C.H.	1968	0,15-0,2
Payne, R.A.	1969	0,25
Spencer, I.	1969	0,25
Koelsch, K.A.	1969	0,15
Schmidt, H.A.	1969, 1970	0,15
Clodi, P.H.	1969, 1975	0,1
Kronborg, O.	1970	0,4
Welsch, K.H.	1972	0,15
Maiwald, L.	1973	0,15
Holle, F.	1973	0,15
Davies, S.	1973	0,125
Bauer, H.	1974	0,15

vorgeschlagen und wird inzwischen von den meisten Untersuchern heutzutage verabreicht (4,84,133,135,137,149,170,185,201,208,251, 262,279,291,294,298,300,309,336,364,378,411,415,435,436,504,506, 511).

Eine weitere Gruppe wendet geringere Dosen an wie 0,1 IE/kg, so Bachrach (19) oder Clodi (76), bzw. 0,125 IE/kg, so Davies (91) oder auch 0,15 IE/kg, so Holle (242), Maiwald (348), Schmidt (490), Bauer (38), Koelsch (295), Hubel (244), Welsch (527). Nur vereinzelt sind höhere Werte in der klinischen Praxis als Insulin-Dosis anzutreffen, so bei Johnston (258), Payne (421) und Spencer (461) mit 0,25 IE/kg, bei Sun (484) mit 0,25-0,30 IE/kg oder kurzzeitig als Empfehlung bei Kronborg (307) mit sogar 0,4 IE/kg aus dem Jahre 1970. Ab 1971 übrigens, wurde von Kronborg nur noch die Dosis von 0,2 IE/kg benutzt (309).

Bei einer repräsentativen Auswahl von 70 Publikationen maßgeblicher Autoren im Verlauf von 30 Jahren, ergibt sich hinsichtlich der Häufigkeit der vorgeschlagenen Insulin-Dosis folgendes Bild: Eine feste Dosis wird 23 mal gefunden (32,8 %), eine pro Kilogramm Körpergewicht bezogene Dosis 47 mal (67,2 %). Bei der festen Dosis wiederum ist die ursprüngliche Hollander Dosis mit 20 IE bei 13 Autoren (18,5 %) die häufigste. Die von 47 Autoren befürwortete körperlsgewichtsbezogene Dosis zeigt in der Mehrzahl den Wert von 0,2 IE/kg in 30 Fällen (42,8 %), bei den restlichen 17 Arbeiten (24,4 %) werden geringere bzw. höhere Insulin-Dosierungen empfohlen (s. Tab. 5).

Tab: 5

Häufigkeitsverteilung unterschiedlicher Insulin-Dosen bei einer repräsentativen Auswahl von 70 Publikationen maßgeblicher Autoren innerhalb der letzten dreißig Jahre (siehe auch Tab. 3 und 4).

1) feste Dosis	(32,8%)	2) Dosis /kg KG	(67,2%)
-20 IE Dosis	(18,5%)	-0,2 IE/kg	(42,8%)
-geringere	(12,88%)	-geringere	(17,2%)
-höhere	(1,42%)	-höhere	(7,2%)

5)Blutzuckersenkung,Blutzuckerlaufskontrolle,Blutzuckerbestimmung

Blutzuckersenkung

Der Insulintest führt unter dem Einfluß einer Hypoglykämie zu einer Vagus-
erregung, deren Wirkung an der Säureantwort des Magens gemessen wird (150,
232).Über Ausmaß und Bedeutung der Hypoglykämie, im Zusammenhang mit diag-
nostisch verwertbaren Sekretionsaussagen, bestehen in der eingesehenen
Literatur unterschiedliche Ansichten. So vertrat seit Anfang der vierziger
Jahre, basierend auf erste ausführliche Berichte über die Zusammenhänge In-
sulin-Hypoglykämie-Säuresekretion,ein großer Teil der Autoren die Meinung,
daß die durch Hypoglykämie verursachte Stimulation der Magensäure einem
"Alles oder Nichts" Gesetz unterliegen müsse (14,16,54,94,97,164,248,403,
454).Nach dieser Theorie soll die Stimulation der Säuresekretion allein
von der Abnahme der Blutzuckerkonzentration auf einen Wert von 40-50 mg%
abhängig sein, im Sinne eines "on-off" Mechanismus (31). Demzufolge hat bei
Erreichen eines sogenannten Hypoglykämie-Schwellenwertes, wobei der exakte
Wert von den jeweiligen Autoren unterschiedlich gesehen wird, die Magen-
säuresekretion stets und immer im Sinne einer Gipfelsekretion einzusetzen.
Ein darüber hinaus reichender Zusammenhang zwischen Sekretionsumfang und Aus-
maß der Blutzuckersenkung wurde nicht gesehen (s.Tab. 6).

Die Bedeutung eines genau festgelegten Blutzuckerschwellenwertes wurde seit
jeher unterschiedlich beurteilt. Hiles (219) beispielsweise sah als aus-
reichenden Hypoglykämiereiz Blutzuckerwerte von 50-85 mg% an. Nach den Aus-
führungen von Demand (97) soll der Hypoglykämieschwellenwert für die Säure-
sekretion beim Menschen angeblich zwischen 33 und 73 mg% liegen, wobei
eingeräumt wird, daß er sich beim einzelnen Individuum von Tag zu Tag auch
anders verhalten kann. Bachrach (17) sah im Verhalten einer durch Hypogly-
kämie bewirkten positiven Testantwort in seinen Ergebnissen 1962 einen mög-
lichen Zusammenhang zwischen Ausmaß des stimulierbaren Säureanstiegs nach
Insulingabe und der Anzahl verbliebener parasymphatischer Nervenfasern.

Neuere Arbeiten Anfang der siebziger Jahre widerlegten diese "Alles oder
Nichts" Vorstellung endgültig. Ganz entschieden widersprach auch Baron (31,
32) dieser Ansicht. Nach dessen Meinung stellt die insulinbedingte Hypogly-

Source	Drug	Dose	Route	Findings	Conclusion
Robolm (1930)	Insulin	12 units	Intravenously	No correlation between the lowest, the fall or the rate of fall of blood sugar and the increase in, or maximum, acidity.	'All-or-none' relationship
Ihre (1938)	Insulin	16 units	Intravenously	Acid output after 20 units not more than after 16 units. Gastric stimulation not related to hypoglycaemia.	'All-or-none' relationship
Bachrach (1949) quoted by Bachrach and Bachrach (1967)	Insulin	0.1, 0.2, 0.4 u/kg in same patient	Intravenously	Similar acidities after each of these three doses (secretory volume and acid output not reported).	'All-or-none' relationship
Brooke (1949)	Insulin	10 units 0.1 u/kg	Intravenously	No correlation between acid response and fall or rate of fall of blood sugar	'All-or-none' relationship
Sharick and Campbell (1951)	Insulin	2.2 u/kg	Sub-cutaneously	No correlation between lowest blood sugar and acid response.	'All-or-none' relationship
Clark <i>et al</i> (1964)	Insulin	15 units	Sub-cutaneously	In Fig. 2 a clear linear correlation can be seen between insulin-stimulated acid (as $\frac{1}{2}$ histamine-stimulated) and maximum fall of blood sugar.	Maximum acid response evoked by fall in blood sugar of 30-50 mg 100 ml
Aylett (1965)	Tolbutamide	100 mg	Intravenously	No correlation between blood glucose and gastric secretion.	'All-or-none' relationship
Demand <i>et al</i> (1968)	Insulin	0.09 u/kg/hr	Intravenously	Significant correlation between rate of increase of acid output and the absolute blood glucose concentration at the maximum of secretory stimulation but no correlation with the insulin dose, the absolute or relative blood glucose at the onset of secretion, or the rate of fall of blood glucose.	'All-or-none' relationship
Gillespie <i>et al</i> (1969)	Insulin	20 units	Intravenously	No correlation between blood sugar change and acid response.	'All-or-none' relationship

Tab. 6: The relationship between hypoglycaemia and gastric acid in man (30)

kämie einen unterschiedlich großen Glykopenie-Reiz dar, der wiederum eine unterschiedlich große vagale Antwort hervorruft. Auf Grund wiederholter Studien bei magengesunden Probanden demonstrierte der Autor, daß PAO mit dem tiefsten Hypoglykämiewert nach Inzulingabe und mit Absinken der Blutzuckerkonzentration, bzw. der Amplitude des Blutzuckeranstieges zusammenhängt (31). Barons Nachrechnen der Sekretionsparameter aus früheren von Davis (32) mitgeteilten experimentellen Mundversuchen, mit Berechnung der PAO-Werte, erbrachte überraschende Ergebnisse. Sie bestätigten einmal die bisherigen Messen Barons und widerlegten die Schlußfolgerungen der ursprünglichen Autoren (31). Die Vorstellung eines "Alles oder Nichts" Gesetzes läßt sich seitdem nicht mehr aufrechterhalten (31, 36, 239).

Die Säureantwort zeigt eine deutliche Beziehung zum Blutzuckerverhalten und darüber hinaus besteht natürlich auch ein Zusammenhang zwischen Säuresekretion und Insulindosis. Auch von anderen Arbeitsgruppen wurden diese Ansichten mittels eigener Befunde bestätigt (42). Dozsis (116) beschrieb 1973 quantitative Zusammenhänge von Insulindosis, Hypoglykämie und Säureantwort nach Insulininfusionen an Magenfistelhunden und bestätigte hierdurch seine erstmals 1972 berichteten Ergebnisse beim Menschen (69).

Exakt definierte Aussagen über die für eine ausreichend vagale Reizung notwendig erachtete Blutzuckersenkung sind seit der Testeinführung umstritten. Meistens sind hierüber nur unvollständige Angaben anzutreffen, in ganz wenigen Fällen wird die laborchemische Blutzuckerbestimmungsmethode erwähnt (s. Tab. 7). Bei Testeinführung wurde eine Senkung des Blutzuckers auf Werte um 50 mg% als notwendig erachtet, um eine entsprechende Säuresekretion zu erzielen. Anhand einer repräsentativen Auswahl von 50 Publikationen zum Teil unterschiedlicher Arbeitsgruppen von 1948 bis 1978, die den Insulintest ausführlicher erwähnen, machen 16 (32%) Autoren zu dieser Frage keinerlei Angaben oder halten die Blutzuckermessung für nicht erforderlich, bzw. begnügen sich mit dem Nachweis eines Blutzuckerabfalles, unabhängig von der tatsächlichen Blutzuckerkonzentration (s. Tab. 8).

In neuerer Zeit wird die optimale Blutzuckerkonzentration in einem Bereich zwischen 15 bis 25 mg% (GOD-Peridmethode) gesehen (35, 36). Eine Unterschrei-

Tab 7 :Geforderter Blutzuckerbereich als Voraussetzung eines gültigen Insulintests-Zusammenstellung aus 45 Publikationen im Zeitabschnitt 1946 bis 1978

Autor	Jahr	BZ-Minimum bzw. BZ-Sollbereich
Hollander, F.	1946, 1948	50 mg%
Brooke, B.N.	1949	45
Stempien, S.J.	1962	um 50
Sun, D.C.H.	1960	unter 40
Ross, B.	1964	unter 45
Bell, P.R.F.	1964, 1966	unter 45
Hubel, K.A.	1966	50
Allgöwer, M.	1966	unter 50
Kay, A.W.	1967	unter 45
Bachrach, W.H.	1967	um 50
Sun, D.C.H.	1968	50
Keel, H.J.	1968	50
Gillespie, G.	1968, 1970	unter 40
Decker, G.A.G.	1969	50
Spencer, G.P.	1969	unter 45
Payne, R.A.	1969	unter 50
Hart, W.	1969	unter 45
Kronborg, O.	1970	unter 50
Thompson, B.W.	1970	unter 50
Schmidt, H.A.	1970	50
Kronborg, O.	1971	35-45
Helwing, E.	1971	unter 50
Emas, S.	1972	unter 50
Read, R.O.	1972	unter 50
Welsch, K.H.	1972	20-40
Gillespie, G.	1972	50
Templin, R.	1972	40-50
Palkoska, F.	1972	50
Smith, I.S.	1972	unter 45
Baron, I.H.	1972	15-25
Langer, L.	1972	40
Hansky, J.	1972	30
Koch, H.	1973	50
Holle, F.	1973	30
Ottenjann, R.	1973, 1976	unter 50
Feifel, G.	1974	15-35
Emas, S.	1974	40
Koch, H.	1975	unter 45
Clodi, P.H.	1975	unter 50
Faber, R.G.	1975	unter 40
Haftner, E.	1978	50

tung führt nach den vorliegenden Untersuchungen von Baron (29,31) zu einer Sekretionshemmung. Nichterreichen dieses Hypoglykämiebereiches hat die nicht maximale vagale Stimulation zur Folge.

Blutzuckerverlaufskontrolle

Nach den Erfahrungen von Feifel (148) ist in der Mehrzahl der Fälle der stärkste Blutzuckerabfall zwischen der 20. und der 40. Minute nach Insulinapplikation zu erwarten. Aus diesem Grunde zog dieser Autor während seiner Untersuchungen eine 5-minütige Blutzuckermessung in jener Zeitphase vor (s. Abb. 9+10). Ein Vergleich der Blutzuckerverlaufskontrollen bei mehreren Arbeitsgruppen zeigt, daß auch in dieser Frage keine einheitliche Meinung vorherrscht. Während Hollander (233) 4 BZ-Bestimmungen im zeitlichen Abstand von 30 Minuten durchführte, finden sich bei 8 Untersuchern überhaupt keine Mitteilungen (23,208,247,258,294,417, 512,519), wieder andere Autoren wie Bachrach (17,19), Isenberg (251) oder Koch (291) halten eine Blutzuckerbestimmung ausdrücklich für nicht erforderlich. Für Stempien (472,473) ist ein Blutzuckerabfall unabhängig von der absoluten Höhe bereits alleinige Voraussetzung für eine ausreichende vagale Stimulation. Die Häufigkeit der Blutzuckerbestimmung bei 50 verschiedenen Untersuchern ist aus der Tabelle 8 zu ersehen. Die Mehrzahl der Bestimmungen wird in 15-minütigen Zeitabständen, meist während der ersten Stunde des Tests vorgenommen, zum großen Teil aber auch in 30-minütigem Abstand. Lediglich ein Autor zieht Messungen in 10-minütiger Folge während der gesamten 2 Stunden vor (527). Die häufigsten Blutzuckerkontrollen werden in der Zeitspanne ab 30. bis 45. Minute nach Insulingabe durchgeführt (s. Abb. 10, Tab. 8). Um eine verlässliche Aussage über eine ausreichende Hypoglykämie während des Testes abgeben zu können, insbesondere unter dem Gesichtspunkt, ob noch maximale Stimulation oder bereits schon Sekretionshemmung vorliegt, ist die Verlaufskontrolle der Blutzuckerkurve in geeigneten Zeitabständen sehr wichtig. Ein- oder zweimalige Messungen im Abstand von 15 bis 30 Minuten sind hierzu sicher nicht geeignet. Wie wichtig Blutzuckerverlaufskontrollen sind, bestätigen auch Untersuchungsergebnisse von Feifel (148) aus dem Jahre 1974. Mit 5-minütigen Messungen in der Zeitphase der tiefsten Hypoglykämie ließ sich nachweisen, daß bei 50% aller Testteilnehmer der Blutzucker noch unter den Grenzwert

Tab. 8: Blutzuckersenkung und Blutzuckerverlaufskontrolle - eine Übersicht anhand einer repräsentativen Auswahl von 50 Arbeiten maßgeblicher Autoren:

=====			
Autor	/	Jahr	BZ-Sollbereich (mg%) BZ-Verlaufskontrolle (Min)
Brooke		1949	45 30,40
Hunt		1950	-- --
Waddell		1957	-- --
Lythgoe		1961	-- 0,30,60
Bachrach		1962	-- --
Stempien		1962	50 0,45
Bell		1964	45 15,30,45
Ross		1964	45 0,30,45
Allgöwer		1966	50 0,30,120
Bell		1966	50 15,30,45
Hubel		1966	50 30,60
Bachrach		1967	50 --
Bank		1967	-- --
Johnston		1967	-- --
Kay		1967	45 --
Passaro		1967	-- --
Keel		1967	50 0,30,60,90,120
Stempien		1968	-- --
Sun		1968	50 0,30,60,90,120
Halter		1969	-- 0,30,45
Payne		1969	50 0,30,45,120
Spencer		1969	45 0,30,45
Isenberg		1970	-- --
Gillespie		1970	40 0,30,45
Kronborg		1970	50 30,35
Rehner		1970	-- --
Thompson		1970	50 15,30,45,60,75,90,105,120
Venables		1970	-- 0,45
Helwing		1971	50 --
Kronborg		1971	35-45 0,15,30,45,60,75,90,105,120
Madarasz		1971	-- --
Watkin		1971	-- --
Baron		1972	15-25 0,30,45
Emas		1972	50 0,15,30,45,60,120
Gillepsie		1972	50 0,30,45
Hansky		1972	30 0,15,30,45,60,75,90,105,120
Palkoska		1972	50 0,30,60,90,120
Read		1972	50 0,15,30,45,60,75,90,105,120
Smith		1972	45 0,30,45
Welsch		1972	20-40 10,20,30,40,50,60,70,80,90,100,110,120
Davies		1973	-- "regelmäßig"
Koch		1973	50 --
Ottenjann		1973	50 0,30,60,90,120
Bauer		1974	30-45 --
Emas		1974	40 15,0,15,30,45,60
Feifel		1974	15-35 0,15,20,25,30,35,40,60,90,120
Clodi		1975	50 0,15,30,45,60,75,90,105,120
Koch		1975	45 --
Ottenjann		1976	-- 0,30,60,90,120
Haftner		1978	50 0,30,45

von 15 mg% absank (s. Abb. 9).

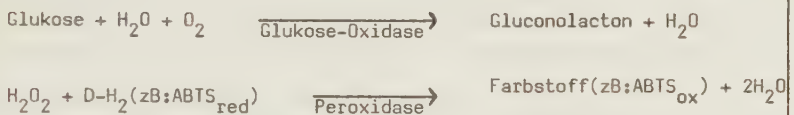
Blutzuckerbestimmung

Alle Methoden der Blutzuckerbestimmung, die in der klinischen Chemie und klinischen Biochemie bis in die 60 er Jahre allein zur Verfügung standen, sind nicht spezifisch, denn sie erfassen auch andere Kohlehydrate des Blutes mit (154,246). Heute sind für die quantitative Bestimmung der Glukose diese bis vor wenigen Jahren noch gebräuchlichen Reduktionsmethoden nicht mehr üblich und wegen der Ungenauigkeit unbrauchbar (315,442). Bei diesen älteren Methoden handelt es sich, soweit sie im Zusammenhang mit dem Insulintest erwähnt werden, im wesentlichen um die Ferricyankali-Reduktion, die Pikrinsäure-Reduktion und die Arsenmolybdänsäure-Methode (170,232,244,305,307,460).

Erst die Möglichkeit, Glukose enzymatisch zu bestimmen, führte zu einer spezifischen Erfassung der Glukose. Die älteste Routinemethode ist die Bestimmung mit Glukose-Oxidase (193,245). Ein weiterer Schritt zu einfachen, jedoch hochspezifischen und wenig störanfälligen Routinemethoden der Glukosebestimmung gelang mit der Hexokinase (489) und 1975 mit der Glukose-Dehydrogenase-Methode (21). Im Zusammenhang mit dem Insulintest wird hier nur eine Untersuchung der Glukose-Oxidase- und der Hexokinase-Methode vorgenommen, jene Bestimmungsmethoden mit der gegenwärtig größten Verbreitung in den klinischen Labors. Das Hauptinteresse dieser allgemein anerkannten Verfahren liegt dabei auf der Genauigkeit für den Bereich extremer Hypoglykämie, der beispielsweise für Endokrinologen bereits ab 40 mg% beginnt (319). Die diesbezüglichen Hinweise in den einschlägigen Fachbüchern hierüber sind sehr spärlich. Die Bedeutung dieses Komplexes wurde für den Insulintest bisher noch nicht gesehen. Lediglich von Geyer (159) wurde 1975 erstmals auf methodisch bedingte fehlerhafte Blutzuckerbestimmungen in Routineverfahren bei tiefer Hypoglykämie hingewiesen. In der eingesehenen Literatur überwiegen bei den wenigen Autoren, die überhaupt eine Bestimmungsmethode erwähnen, die veralteten und ungenauen Reduktionsmethoden (170,232,244,305,307,460). Dies ist zum Teil verständlich, da ja bis Anfang 1960 keine besseren Möglich-

keiten gegeben waren. Absolut unverständlich aber ist es, wenn noch 1970 von Kronborg (305,307) und 1972 von Gillespie (170) und Smith (460) sogar mit Auto-Analysern nach der Ferricyankali-Reduktion Messungen vorgenommen wurden. In neueren Arbeiten wird zunehmend die GOD-Perid-Methode angewandt (148,149), deren Reaktionsprinzip aus Abb. 11 zu ersehen ist.

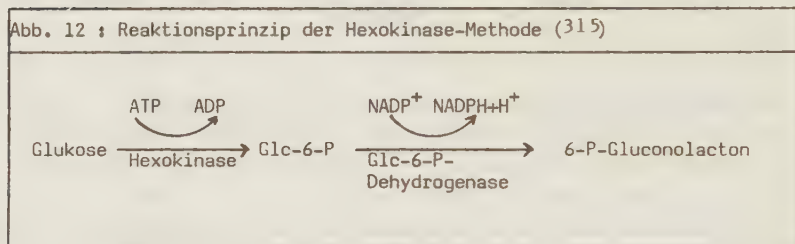
Abb. 11 : Reaktionsprinzip der Glukose-Oxidase/Peroxidase-Methode (307)



Glukose wird mit Hilfe von Luftsauerstoff und Glukose-Oxidase zu Gluconolacton oxidiert. Das dabei entstehende H_2O_2 oxidiert unter Einwirkung der Peroxidase einen Farbstoffindikator, dessen Intensität abhängig von der Glukosekonzentration ist (315,442,513). Durch den ersten Schritt der Nachweisreaktion besteht strenge Spezifität für Glukose (315). Der zweite Schritt erfaßt auch reduzierende Substanzen (213). Neben Arzneimittelreaktionen, die durch entsprechende Fällungsreaktionen noch beseitigt werden können, hindert häufig noch anwesende Katalase als Verunreinigung der GOD die Peroxidase an der Umsetzung des Wasserstoffperoxids, so daß insgesamt zu niedrige Werte gefunden werden (315,442,524). Weitere Störungen hängen von der Reinheit der GOD ab. Früher beobachtete Störungen durch Bilirubin, Hämolyse oder Harnsäure lassen sich heute zum Teil durch Enteiweißung vermeiden (315,513,524). Die Präzision und Richtigkeit der GOD-Perid-Methode ist im normo- und hyperglykämischen Bereich durch eine Linearität bis 28 mmol/l (500 mg%) charakterisiert (375,479). Für die Empfindlichkeit gilt,

daß unterhalb von 1,1 mmol/l (25 mg%) die Methode nicht mehr linear ist. Der Variationskoeffizient von Tag zu Tag wird mit 4% im Bereich zwischen 60-300 mg% angegeben (46,338). Von Stevens (479) wurde beim Vergleich von Mehrfachbestimmungen mit dem Beckmann-Analyzer eine Zunahme des Variationskoeffizienten bei niedrigen Blutzuckerwerten im Bereich von 60mg% berichtet.

Die Hexokinase-Methode (HK-Methode) wird heute wegen ihrer guten Reproduzierbarkeit und ihrer hohen Spezifität bei geringer Störanfälligkeit in der klinischen Chemie international als Referenzmethode angesehen (442, 480, 315, 524). Das Reaktionsprinzip der Hexokinase-Methode ist aus Abb. 12 zu ersehen.



Glukose wird durch Hexokinase zu Glukose-6-Phosphat umgewandelt, das im zweiten Schritt durch die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase unter Reduktion des Coenzym NADP zu Gluconat-6-Phosphat wird (315, 442, 513). Die NADPH-Zunahme ist der eingesetzten Glukose proportional, sie wird photometrisch bestimmt (315, 442).

Zur Spezifität ist zu sagen, daß die Hexokinase auch andere Hexosen phosphoryliert, die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase wirkt jedoch spezifisch nur auf Glukose-6-Phosphat (315). Störungen können auch hier durch Verunreinigung der Enzympräparate auftreten, Beeinflussung der Reaktion durch Arzneimittel und deren Metabolite ist nicht bekannt (s.Tab. 9). Die Präzision und

Richtigkeit der HK-Methode ist durch eine Linearität bis zu einer Glukosekonzentration von 33 mmol/l (600 mg%) im hyperglykämischen Bereich charakterisiert. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit erlaubt sie im hypoglykämischen Bereich eine reproduzierbare Bestimmung von Blutzuckerwerten bis hinab zu 0,55 mmol/l (10 mg%) (315). Der Variationskoeffizient wird im Bereich zwischen 50-500 mg% nach Kruse-Jarres (315) von Tag zu Tag mit 2,4% angegeben. Blutzuckervergleichsmessungen zwischen Hexokinase- und GOD-Perid-Methode im hypoglykämischen Bereich, zur genauen Feststellung der methodisch bedingten Abweichung, ließen sich in der eingesehen Literatur nicht finden.

Zusammengefaßt läßt sich sagen, daß die Hexokinase-Methode für die Blutzuckerverlaufskontrolle beim Insulintest der GOD-Perid-Methode eindeutig vorzuziehen ist. Ein zusätzlicher Vorteil besteht in der kürzeren Bestimmungsdauer (s.Tab. 9) bei der Benutzung des Schnelltests nach Stark (480).

Tab. 9: Charakteristika einiger kommerzieller Blutzuckerbestimmungsmethoden (nach Kruse-Jarres, Henkel und Mitzkat)

Methode	Spezifität	Störungen	Arbeitsaufwand	Reaktionszeit (manuell)	Mat.Kosten Einz.Best. (DM, 1977)
Hexokinase/Glc-6-P-Dehydrogenase	+++	-	++	3 Min. Schnell-T.	0,58
Glc-Dehydrogenase	+++	-	+	7 Min.	0,49
GOD-Perid	++	+	+	30Min.	0,17
GOD-PAP	++	+	++	30Min.	0,22
o-Toluidin	+	++	+	9 Min.	0,10
Anthron	(+)	+++	++	45Min.	0,10
Reduktionsmeth.	-	+++	+		0,10

V . Bewertung von Testergebnissen

1) Interpretationskriterien

Nach einem Zitat von Baron (34) besteht bis heute keine Einigkeit über den technischen Ablauf des Insulintests. In weit größerem Maße noch trifft dies seiner Meinung nach auf die erheblichen Unsicherheiten in der Beurteilung der Testergebnisse zu. Im Laufe der vergangenen dreißig Jahre, beeinflußt durch die erhebliche Zunahme der nichtresezierenden Operationsverfahren in der Ulkuschirurgie, waren Hollanders Bewertungskriterien häufig gleichermaßen Anlaß von Kritik wie Zustimmung. In Konkurrenz, wie auch als Ergänzung wurden bis zum heutigen Tag von weiteren Arbeitsgruppen ständig zusätzliche Interpretationskriterien entwickelt, deren Unterscheidungsmerkmale sich zahlenmäßig im Ergebnis nur schwer erkennen lassen. Für denjenigen Untersucher, der ein erstes Mal den Insulintest anwenden will, stellen das Durcheinander und die Vielzahl der auszuwählenden Kriterien, sowie die Schwierigkeit der Auslegung ein vielschichtiges Problem dar (s.Tab. 10+11). So muß einmal die Frage durchdacht werden, ob einem Einzel- oder einem Mehrfachkriterium der Vorzug gegeben werden soll. Anschließend liegt es dann weiter am jeweiligen Untersucher, aus dem vorliegendem Angebot an Einzel- wie Mehrfachkriterien die ihm geeignet erscheinende Auswahl zu treffen. Daraus resultiert, daß viele Prüfparameter von den einzelnen Untersuchungsgruppen unterschiedlich gesehen und beurteilt werden, wodurch Vergleiche meist nur mit Vorbehalt und nur bei Kenntnis der Testdurchführung untereinander möglich sind.

In der folgenden Tabelle 10 sind die in der Literatur aufgefundenen Einzelkriterien, in der Tabelle 11 die Mehrfachkriterien zusammengestellt.

Erläuterung der Abkürzungen zu Tab. 10+11

BAC	Basal	Acid Concentration
MAC	Maximal	Acid Concentration
BAO	Basal	Acid Output
MAO	Maximal	Acid Output
PAO	Peak	Acid Output
SAO	Stimulated	Acid Output
V_G	korrigiertes Sekretionsvolumen	
peak V_G	Korrigiertes Sekr.Vol.- peak secretion	
FS	Freie Säure	
GS	Gesamtsäure	

BAC	bedeutet die höchste, während der vier Basalfraktionen auftretende Säurekonzentration;
MAC	bedeutet die höchste, während der acht "stimulierten" Fraktionen auftretende Säurekonzentration;
BAO	errechnet sich aus der Summe der Säuremengen der vier Basalfraktionen;
MAO	errechnet sich aus der Summe der Säuremengen derjenigen vier aufeinanderfolgenden 15-Minutenfraktionen der stimulierten Sekretion, die zusammen den höchsten Wert ergeben;
PAO	bezeichnet die 60 minütige Sekretionsmenge, die aus der Summe der beiden größten HCl-Mengen, die während zwei aufeinanderfolgender 15-Minuten-Perioden ermittelt wurden, sich errechnen läßt;
SAO	unter stimulierter Sekretion wird der Betrag an Säuremenge verstanden, der erhalten wird, wenn man nach Insulingabe von der MAO die BAO subtrahiert;
V_G	korrigiertes Sekretionsvolumen bedeutet die rechnerische Berücksichtigung des Sekretverlustes durch den Pylorus, wie auch Berücksichtigung des Neutralisationseffektes durch Duodenalreflux;
peak V_G	umschreibt die Summe der drei größten aufeinanderfolgenden Volumina je 10-Minuten-Fraktion, multipliziert mit dem Faktor zwei (ml/h);
FS	Freie Säure, Berechnung durch Titration bis pH 3,5 (Töpfer-Reagens);
GS	Gesamtsäure, Berechnung durch Titration bis zum Neutralpunkt;

Tab 10 :

Verzeichnis unterschiedlicher Interpretationskriterien, wie sie in der eingesehenen Literatur gefunden wurden.

A...: quantitative Kriterien (Säuremenge, -konzentration, Saftvolumen und pH-Wert)
B...: Berücksichtigung des Zeitraumes in dem die Sekretion auftritt;

Autor	Jahr	A		B	
		Quant.	Krit. eines pos. IT	frühe/späte Sekretionsantwort	
1) Hollander	1946	MAC $\rightarrow$ BAC + 20 mVal/l bzw. MAC $\rightarrow$ 10 mVal/l, wenn BAO = 0			FS
2) Waddell	1957	Vol stim $\rightarrow$ Vol bas ml/h			
3) Bachrach	1962	a) MAO $\rightarrow$ BAO + 1 mVal/h b) BAO $\rightarrow$ 2 mVal/h			
4) Stemplen	1962	MAO $\rightarrow$ BAO + 1/2 mVal/2h		0-120/120-240 Min.	FS
5) Ross	1964	wie 1)		0-45/45-120 Min.	FS
6) Bittsch	1966	MAO $\rightarrow$ BAO mVal/h			
7) Hubel	1966	MAO stim. postop. $\rightarrow$ MAO prä			
8) Bachrach	1967	MAO $\rightarrow$ 1 mVal/h			GS
9) Bank	1967	MAO $\rightarrow$ BAO + 1,5 mVal/h bzw. MAO $\rightarrow$ BAO + 2 mVal/h			FS
10) Bell	1966	wie 1)		0-60/60-120 Min.	GS

Fortsetzung Tab. 10 :

Autor	Jahr	A		B	
		Quant.	Krit.eines pos.IT	frühe/späte	Sekretionsantwort
11) Passaro	1967	a)BAO > 1 b)Krit.Nr. 4			
12) Stempien	1968	a)MAO > BAO +0,25 mVal/h b)BAO > 0,25 mVal/h c)pH _{stim} < 2,0			FS
13) Fmas	1970	PAO _I > BPAO			
14) Kothe	1971	a)SAO > 6 mVal/h b)pH _{stim} < 1,3 (wenn 4 < SAO < 6 mVal/h)			GS
15) Gillespie	1972	MAO > 3 x BAO mVal/h			GS
16) Hafter	1978	a)BAC > 20 mVal/l bzw. pH < 1,8 bzw. Krit.Nr. 11a b)MAC > 30 mVal/l bzw. pH < 1,6 c)PAO _I postop > 80% PAO _I präop d)Krit.Nr. 15			
Kriterien mit absoluten Werten, kombinierte Tests					
17) Venables	1970	PAO _I postop > 45% PAO _{Pent} postop			
18) Baron	1970	PAO _I > 40% PAO _{Pent}			
19) Koch	1975	MAO _I postop > 51% MAO _I präop			
20) Faber	1975	peak Vg präop > peak Vg postop			

2) Der Insulintest als Op-Erfolgskontrolle

In diesem wie auch im darauffolgenden Abschnitt wird der Versuch unternommen, einen Überblick über bisher veröffentlichte postoperative Ergebnisse des Insulintests zu geben. Das seit Einführung des Tests, im Laufe von mehr als drei Jahrzehnten mitgeteilte Zahlenmaterial gleicht auf Grund der unterschiedlich angewandten Verfahrensweisen der einzelnen Autoren einem unübersichtlichen Zahlendickicht. An Hand der eingesehenen Literaturstellen werden Testergebnisse der für wichtig erachteten Arbeiten analysiert und entsprechend den jeweils angewandten Interpretationskriterien geordnet.

Testergebnisse mit Hollander-Kriterium

Über viele Jahre wurde der Sinn des postoperativ durchgeführten Insulintests in strikter Anlehnung an Hollander (232,233) allein darin gesehen, dem Operateur nach dem chirurgischen Eingriff einen Anhalt über das veränderte Sekretionsgeschehen zu geben, nicht zuletzt als eigene Kontrolle und als Ansporn zur weiteren Vervollkommnung der operativen Technik (36, 67, 124, 185, 292, 340, 344, 506).

Hollander selbst führte erstmals 1946 bei 21 Patienten unmittelbar postoperativ (nach 1-2 Wochen) den Insulintest in der Klinik durch. 9 Patienten zeigten eine negative Testantwort und wurden als komplett vagotomiert bezeichnet, der übrige Anteil der insulinpositiven Gruppe mit 12 Patienten betrug 57% (232). 1950 ergab eine weitere Untersuchungsreihe von Weinstein, Hollander, Lauber und Colp mit insgesamt 67 Patienten in 29 Fällen (43%) den Befund einer inkompletten Vagotomie (523). Meyer (363), wie auch Walters (515) berichteten in ihren Untersuchungen 1948 und 1951 über zahlenmäßig vergleichbar hohe Raten positiver Testantworten. Bei einigen Autoren lag dieser Anteil über 30% (2, 23, 43, 90, 275, 418, 447, 461) oder über 40% (258, 344, 480, 506) und bei wieder anderen über 50% (144, 166) oder sogar über 60% (144, 260, 312) bis hin zu 70% (294) unmittelbar kurz postoperativ. Demgegenüber ließen sich auch geringere Werte einer positiven Testantwort finden (s. Tab. 12a).

Tab. 12a : Anteil positiver Testantworten, unmittelbar postop.

1947	Harkins	19%	(191)
1948	Stein	16,5%	(451)
1949	Woodward	14%	(514)
1957	Walters	18,1%	(496)
1961	Lythgoe	12%	(330)
1971	Kronborg	18,1%	(303)
1971	Johnston	12,2%	
		14,3%	
		15,7%	
		17,6%	(261)
1975	Johnston	14%	(263)

Tab. 12b : The insulin test after vagotomy;
(Collective data: results assessed on Hollander's criteria)

Author	Pat. studied	Pos. resp.	Pos. %
Hollander 1946	21	10	47,5
Paulson, Gladsden 1947	19	6	31,5
Harkins, Hooker 1947	17	3	19
Stein, Meyer 1948	22	3	16,5
Weinstein 1950	67	29	43
Davies 1956	87	26	30
Lythgoe 1961	25	3	12
Ross, Kay 1964	100	38	38
Totals	358	118	
Mean incidence of pos. responses = $118/358 \times 100 = 33\%$ (Kay 1966)			

Tab. 12c : Häufigkeit inkompletter Vagotomien während 1Woche bis 1Monat postoperativ nach Hollander-Kriterium-
ein Vergleich von 25 Autoren der Jahre 1946-1975;
(1713 Ges.Patienten-451 pos.Testantworten=26,33%)

A u t o r	Jahr	Pat. Zahl	pos. Antw.	%
+Hollander	1946	21	10	47,5
Paulson	1947	19	6	31,5
Harkins	1947	17	3	19
Stein	1948	22	3	16,5
+Weinstein	1950	67	29	43
Weinstein	1950	123	36	29,2
Davies	1956	87	26	30
+Lythgoe	1961	25	3	12
+Ross	1964	100	38	38
+Bell	1964	41	16	39
Nobles	1966	76	8	10,5
Hedenstedt	1966	50	2	4
Bank	1967	60	17	28,3
Abernethy	1967	100	30	30
Kay	1967	100	30	30
+Spencer	1969	182	61	34
+Gillespie	1970	74	43	58,1
Madarasz	1971	56	23	41,1
+Watkin	1971	75	20	26,6
+Johnston	1971	102	61	60
+Johnston	1973	100	3	3
+Johnston	1975	100	14	14
Walters	1957	77	14	18,1
Faber	1975	18	11	61,1
+Lyndon	1975	21	0	0

+ Auswahl von 12 Autoren mit frühem postop. Testzeitpunkt,
d.h. bereits während der ersten 14 Tage nach Op.-
(908 Ges.Patienten-298 pos.Testantworten= 32,8%)

Tab. 13 : Streubreite positiver Testantworten-
Vergleich von Ergebnissen ohne Berücksichtigung
des postoperativen Testzeitpunktes;

Jahr / Autor	Pos.Antwort	Lit.
1966 Hedenstedt	6,25%	(205)
1966 Nobles	10,50%	(387)
1967 Amdrup	12,0 %	(7)
1967 Johnston	46,8 %	(258)
1967 Abernethy	30,0 %	(2)
1967 Bank	28,0 %	(23)
1967 Harkins	8,0 %	(192)
1968 Sawyers	2,0 %	(451)
1968 Manson	23,3 %	(355)
1968 Schreiber	4,0 %	(496)
1970 Thompson	41,5 %	(506)
1970 Gillespie	75,6 %	(166)
1971 Madarasz	41,1 %	(344)
1972 Welsch	31,0 %	(527)
1972 Holle	30,0 %	(239)
1972 Smith	40,3 %	(460)
1973 Robbs	41,0 %	(445)
1974 Feifel	66,6 %	(148)
1975 Koch	70,0 %	(294)

Johnston (261) berichtet 1971 anhand einer Großauswahl von 676 Patienten über einen Anteil von 15% positiver Testantworten, zwei Jahre später sogar nur noch von 3% bei einem neuen Kollektiv mit 100 Patienten (262). Die Ergebnisse über das Ausmaß positiver Testantworten kurz postoperativ nach Vagotomie (1 Woche bis 2 Monate) und damit über das Vorliegen einer unzureichenden Vagotomie zeigen nach dem Hollander-Kriterium bei den verschiedenen Arbeitsgruppen einen Streubereich von 0% (359) bis 70% (294). Kay (274) errechnet bei einem Vergleich der Testergebnisse von acht verschiedenen Autoren mit insgesamt 258 kontrollierten Patienten aus den Jahren 1946-1961 als gemittelten Wert einen Betrag von 33% inkomplett aufgefundener Vagotomien (90,191,232,340,418,470,523). Bei Ausweitung dieser Angaben in dieser Arbeit auf 25 Autoren, bei einer Gesamtzahl von 1713 Patienten aus den Jahren 1946-1975 ergibt sich ein Anteil von 26,39% positiver Antworten (s.Tab. 12b,12c). Bei genauer Berücksichtigung des postoperativen Testzeitpunktes, gemäß den Richtlinien von Hollander (bis höchstens 14 Tage postoperativ), verbleiben aus der Tabelle 12c nur noch 12 Autoren. Bei einer Gesamtpatientenzahl von nunmehr 908 zeigt der gemittelte Wert eine Rate von 32,8% inkompletter Vagotomien an.

Völlig unübersichtlich wird das Bild beim Vergleich von Testergebnissen zu unterschiedlich späteren postoperativen Zeiten oder gar bei Nichtberücksichtigung des Testzeitpunktes (23,166,262,339,445,519). Die Streubreite umfaßt dann einen Bereich von 2% bis 75% (166,451), wie auch aus Tabelle 13 deutlich sichtbar wird.

Testergebnisse mit Waddell-Kriterium

Waddell (512) formulierte 1957 das Nichtansteigen des Magensaftvolumens nach Insulinstimulation über den Basalsekretionswert als eigenes Kriterium für den Nachweis einer ausreichenden Vagotomie (s.Tab. 10). Von 50 Patienten seines Kollektives blieben 49 nach Insulinstimulation ohne Volumenanstieg, das heißt insulinnegativ. Nur ein einziger Patient (2%) fiel als insulinpositiv auf. Dieses Kriterium wurde als Einzelkriterium in späteren Jahren fast nie mehr benutzt. Erst im Zusammenhang mit verschiedenen Mehrfachkriterien tauchte es ab 1967 wieder auf (23,36,86,124,137,148,162,187,252,294,306,344,414,445,519,527).

Testergebnisse mit Stempien-Kriterium

Stempien und Mitarbeiter (471) beschrieben 1958 erstmals bei Anwendung des von ihnen entwickelten Kriteriums ($MAO > BAO + 2 \text{ mVal/2}^h$) an insgesamt 50 Patienten nach Vagotomie und Pyloroplastik eine positive Testantwort in 16 Fällen (32%). 1962 beobachteten diese Untersucher bei Ulkuspacienten eine beständig erhöhte präoperative Basalsekretion mit Säurewerten über 2 mVal/h (472). Nach Vagotomie und Pyloroplastik beschrieben sie BAO-Werte häufig unter $0,25 \text{ mVal/h}$. Auf Grund dieser Wahrnehmungen wurde von Stempien deshalb eine Reduktion des als Schwellenwert fungierenden Sekretionsparameters seines 1958-er Kriteriums vorgenommen und dabei bereits bei Anstieg der Säuremenge von $0,5 \text{ mVal/2}^h$ über die Basalsekretion von einem positiven Test gesprochen (473). Das so verbesserte Testkriterium ($MAO > BAO + 0,5 \text{ mVal/2}^h$) von 1962 ergab bei insgesamt 55 Patienten einen Anteil von 23,6% positiver Testantworten. Darüber hinaus blieben von den 13 Fällen zwölf auch nach Überprüfung durch das Hollanderkriterium weiterhin insulinpositiv. Im Jahre 1968 schließlich, nach nochmaliger Korrektur, bezeichneten Stempien und Mitarbeiter (473) eine inkomplette Vagotomie bei Vorliegen eines MAO-Anstieges über $0,25 \text{ mVal/h}$ des Basalsekretionswertes oder auch allein bei einer Basalsekretionsmenge über $0,25 \text{ mVal/h}$ als nachgewiesen ($BAO > 0,25 \text{ mVal/h}$ bzw. $MAO > BAO + 0,25 \text{ mVal/h}$). Eine Überprüfung von 137 Patienten im Jahre 1968 mit diesem Kriterium ergab eine Rate von 62% positiven Antworten (473). Insgesamt gesehen jedoch wird dieses Kriterium nur von einem kleinen Kreis Autoren empfohlen beziehungsweise selbst angewandt (36,148,192, 252,262,519)..

Testergebnisse mit Bachrach-Kriterium

Anders verhält es sich mit dem 1962 von Bachrach (17) vorgestellten Einzelkriterium, das sowohl für die Basalsekretion wie auch für die stimulierte Sekretion ausgelegt ist ($BAO > 2 \text{ mVal/h}$; $MAO > BAO + 1 \text{ mVal/h}$). Vor allem die Bewertung der Basalsekretion wurde von vielen Untersuchern übernommen (36, 76, 86, 124, 137, 148, 159, 208, 252, 262, 294, 306, 411, 415).

Ab 1967 kam dieses Kriterium dann zunehmend meist auch im Zusammenhang mit Mehrfachkriterien zur Anwendung (23, 162, 185, 262, 294, 344, 414, 519, 527). Lyndon (339) wies 1975 bei der Überprüfung von 21 Patienten, unmittelbar

postoperativ, mit dem Kriterium ($\text{BAO} > 2 \text{ mVal/h}$) in allen Fällen eine komplette Vagotomie nach. Watkin und Duthie (519) berichteten 1971 einen Anteil von 49,3% positiver Testantworten bei insgesamt 75 Patienten. Johnston (262) teilte ein Ergebnis von 6% inkompletter Vagotomien bei insgesamt 100 Patienten mit. Wieder andere Autoren, mit zum Teil unterschiedlichen, späteren postoperativen Testzeitpunkten, beschrieben den Anteil positiver Antworten mit 67% (294) oder 23,8% (148). Bei Bewertung der stimulierten Sekretion ($\text{MAO} > \text{BAO} + 1 \text{ mVal/h}$) lag die Rate inkompletter Vagotomien in einem Bereich von 0% (339), 2% (262), aber auch bis 66,6% (148, 159).

Bei weitem weniger bekannt scheint das im Jahr 1967 neuentwickelte Bachrach-Kriterium ($\text{MAO} > 1 \text{ mVal/h}$) zu sein (19). Nur von einigen wenigen Untersuchern wird es gelegentlich erwähnt (36, 149) bzw. werden Ergebnisse mitgeteilt. So wurden positive Testantworten von 0% bis 52% (339) bzw. 2% bis 20% (262) von ein und demselben Untersucher beschrieben. Auch höhere Werte wie z.B. 76,19% (148, 159) kamen mitunter vor.

Testergebnisse mit Ross- und Bell-Kriterium

Einen neuen Weg beschritten Ross und Kay (447) im Jahre 1964. Bei Überprüfung von 100 Patienten mit dem ursprünglichen Hollander-Kriterium konnten sie zu 38% eine inkomplette Vagotomie nachweisen. Im Zusammenhang mit Beobachtungen über das zeitlich unterschiedliche Sekretionsverhalten bei den einzelnen Patienten nach Insulinstimulation sahen sie darin einen weiteren Weg einer zusätzlichen Differenzierung der Testergebnisse.

In 9 Fällen (9%) der ehemals 38% starken Hollandergruppe unterschieden sie darüber hinaus die Einstufung als sogenannte frühpositive Sekretionsantwort (early response : 0-45 Min.). Die 29 übrigen Patienten (29%) bezeichnete man als spätpositive Gruppe (late response: 45-120 Min.). Ein Vergleich von Sekretionsstudien nach Insulinstimulation bei 17 Ulkus-duodeni Patienten, die alle eine frühpositive Testantwort aufwiesen, war für Ross und Kay Ausgangspunkt der Überlegung, neben Säurewert vor allem die frühpositive Testantwort als sicheren Anhalt einer inkompletten Vagotomie anzusehen. Mit Hilfe der postoperativen Säurereduktion, gemessen als Differenz von prä- und postoperativer histaminstimulierter Sekretion, die deutlich stärker bei Patienten mit frühpositiven Testantworten auftrat, sahen Ross und Mitarbeiter

ihre Thesen bestätigt (447).

Das Ross/Kay Interpretationskriterium von 1964, sowie das sich nur gering unterscheidende Bell-Kriterium (44) von 1966 (early response:0-60Min.; late response:60-120Min.) stellen neben dem ursprünglichen Hollander-Kriterium das am häufigsten seither angewandte und empfohlene Testkriterium dar, sowohl als Einzelkriterium, wie auch als Teil von Mehrfachkriterien (36,39,43, 76,86,124,135,137,149,162,166,172,184,187,198,239,251,258,261, 263,294,306,414,506,527).

Bei den mitgeteilten Testergebnissen fanden sich in der unmittelbaren postoperativen Phase erhebliche Abweichungen, insgesamt war der Anteil inkompletter Vagotomien zahlenmäßig um ca. ein Drittel bis zur Hälfte geringer, im Vergleich zum ursprünglichen Hollander-Kriterium. Bei allen Untersuchern wurde nur die frühpositive Testantwort mit einer inkompletten Vagotomie gleichgesetzt.

Bell (43,44) beschrieb 1964 und 1966 bei insgesamt 41 Patienten eine Zahl von 17% frühpositiver Testantworten. Gillespie (166) gab 1970 einen Wert an von 13,5% bei insgesamt 74 Patienten. Watkin (519) lag 1971 mit fast gleich großen Kollektiv von 75 Patienten noch darunter mit 9,33%. Lyndon (339) berichtet über eine Kontrolluntersuchung bei 21 Patienten im Jahr 1975 mit weder früh- noch spätpositiven Testantworten. Johnston beschrieb in den Jahren 1971-1975 mehrere Untersuchungsreihen mit Hilfe des Bell-Kriteriums. 1971 wies er bei 515 Patienten einen Anteil von 5,6% inkompletter Vagotomien nach und bei einer weiteren Gruppe von 161 Patienten betrug der Anteil 3,1% (261). 1973 sah Johnston (262) bei insgesamt 100 Patienten in keinem einzigen Fall eine frühpositive Testantwort und nur bei 3 Patienten eine spätpositive. 1975 wurden als Testergebnisse von 100 Patienten Werte von 7% frühpositiver und 7% spätpositiver Säureantwort mitgeteilt. Kronborg (312) übertraf 1972 alle hier bisher erwähnten Werte, bei einem Anteil frühpositiver Testantworten in Höhe von 33,3%.

Bei allen hier aufgeführten Beispielen handelt es sich um Ergebnisse, die unmittelbar postoperativ (1Woche-1Monat) nachgewiesen worden sind. Dabei lagen die Zahlenwerte in einem Bereich von 3,1% (261) bis 33,3% (312). Demgegenüber sind noch weitere Mitteilungen über frühpositive Testantworten zu unterschiedlichen späteren postoperativen Zeitpunkten oder auch ohne jeglichen zeitlichen Hinweis anzuführen (13,2% Welsch 1967; 54% Koch 1974; 33,5% Johnston 1967; 8% Holle 1972; 15% Abernethy 1967; 2% Amdrup 1967; 2,5% Hedenstedt 1966; 20,5% Thompson 1970).

Testergebnisse mit Gillespie-Kriterium

Im Jahre 1972 stellten Gillespie und Mitarbeiter (170) ein weiteres Einzelkriterium vor. Am auffälligsten gegenüber den bisher bekannten Kriterien ist hier die besondere Bewertung der Basalsekretion ($MAO > 3 \times BAO$ mVal/h). Nach umfangreichen Sekretionsstudien vorwiegend an Magengesunden- und Ulkuspatienten (168, 169, 170, 171) liegen ab 1973 schließlich auch erste postoperative Testergebnisse weiterer Arbeitsgruppen vor (262, 294, 339). Unmittelbar postoperativ wurden Angaben über positive Testantworten von 0% (339, 460) und 3% (262) mitgeteilt. Die Testergebnisse zu späteren Zeitpunkten lagen höher, so bei 52% (339), 38% (159) und 26,9% (460) nach bis zu 1 Jahr postoperativ oder bei 30% (294) nach 1/2 bis 2 Jahren. Auch Werte von 6% (262) inkompletter Vagotomien nach 1 Jahr ließen sich finden.

Insgesamt gesehen handelt es sich bei dem Gillespie-Kriterium von 1972 um ein weniger bekanntes und selten erwähntes Kriterium (137, 149, 185).

Seltenere Kriterien

Als weitgehend unbekannt, zumindest den anglo-amerikanischen Sprachbereich betreffend und soweit nachprüfbar, nur noch von einem weiteren Untersucher bisher angewandt (294), muß das Interpretationskriterium von Kothe (300) aus dem Jahre 1971 angesehen werden ($SAO > 6$ mVal/h).

Dieses Kriterium unterscheidet sich zudem auch wesentlich in der Definition des Begriffes "stimulierte Sekretion" gegenüber allen bisher erwähnten Kriterien. Kothe (300) versteht nicht wie bisher üblich unter MAO bzw. PAO die höchste nach Stimulation gefundene Säuremenge, sondern den Differenzbetrag aus stimulierter Säuremenge nach Abzug des Basalsekretionswertes. Während Kothe selbst in seiner ursprünglichen Mitteilung keine Zahlenwerte über seine Untersuchungen mitteilte, berichteten Koch u. Mitarbeiter (294) 1975 bei der Anwendung dieses Kriteriums bei 64 Patienten, 1/2 bis 2 Jahre postoperativ, über einen Anteil von 32% gefundener inkompletter Vagotomien.

Alle übrigen in Tabelle 10 aufgeführten Einzelkriterien (Bitsch 1966, Hubel 1966, Emas-Borg 1970) sind nahezu nicht mehr in Anwendung. Meist fanden sie nur ein einziges Mal in der ursprünglichen Publikation Erwähnung (49, 135, 244).

Testergebnisse mit Mehrfachkriterien

Neben der Anwendung verschiedener Einzelkriterien (s.Tab.10) zur Beurteilung der postoperativen Sekretionsverhältnisse kommen in neuerer Zeit in zunehmendem Maße sogenannte Mehrfachkriterien (multiple criteria) zur Vorstellung (s.Tab.11). Passaro (417) kontrollierte mit Hilfe von zwei Kriterien das Sekretionsverhalten. Dabei handelte es sich einmal um das Stempien-Kriterium von 1962 ($MAO > BAO + 1/2 \text{ mVal}/2^h$) und zum zweiten um ein eigenes Kriterium ($BAO > 1 \text{ mVal}/h$). Bei insgesamt 198 Patienten wies er ein Ergebnis von 16% inkompletter Vagotomien nach. Als eigentliche Initiatoren dieser Entwicklung traten Bank und Mitarbeiter (23) im Jahre 1967 hervor. Außer dem eigens entwickelten Einzelkriterium ($MAO > BAO + 2 \text{ mVal}/h$) wurden zusätzlich vier weitere bereits bekannte Kriterien (Hollander 1946, Waddell 1957, Bachrach 1962, Ross, Kay 1964) von ihnen zu einem Mehrfachkriterium zusammengefaßt (s.Tab.11). Ein positiver Insulintest konnte damit von Bank bei insgesamt 60 Patienten, allerdings ohne Berücksichtigung des postoperativen Zeitabschnittes, zu 63,3% (1-5 positive Kriterien) nachgewiesen werden. Die Patientengruppe mit 4 und 5 positiven Kriterien machte dabei 13,3% aus (23).

Kay und Gillespie (162,275) überprüften dieses Bank-Mehrfachkriterium an einem Kollektiv von 135 Patienten. Ebenfalls ohne Angabe des postoperativen Testzeitpunktes teilten sie einen Anteil von 73,7% positiver Testantworten (1-5 Kriterien positiv) mit. Die Gruppe mit 4-5 positiven Kriterien belief sich dabei auf 11,1%. Bei Watkin und Duthie (519) betrug das entsprechende Ergebnis 1971 bei einer Gesamtzahl von 74 Patienten unmittelbar postoperativ 13,5% und nach einem 1/2Jahr 31%. Robbs (445) gab 1973 bei der Kontrolluntersuchung von 127 Patienten, frühestens 6 Monate postoperativ und später, einen Wert von 22% an. Allerdings handelte es sich hier um eine erweiterte Gruppe von Patienten mit 3-5 positiven Testantworten.

Das Mehrfachkriterium von Bank ist, wie an Hand der eingesehenen und referierten Literatur ersichtlich, sehr vielen Untersuchern bekannt und wird häufig in Übersichtsarbeiten erwähnt und empfohlen (36,86,124,137,149,162,275,306).

Darüber hinaus ließen sich seit Anfang der siebziger Jahre in zunehmendem Maße Untersucher feststellen, die eine verschieden große Anzahl bisher bekannter Einzelkriterien überprüften, um so gleichzeitig auf mehrfache Weise

die postoperativen Sekretionsverhältnisse darzustellen (146,159,294,339,519). Zusätzlich wurden von verschiedenen Autoren mittels einer willkürlich gestaffelten Zusammensetzung mit bis zu 8 unterschiedlichen Einzelkriterien zu einem Mehrfachkriterium, Gesamtbewertungen vorgenommen (38,185,187,262,306,344,527).

So berichtete Johnston 1973 (262) bei Anwendung von 7 Testkriterien (s.Tab.11) 1Jahr nach HSV bei insgesamt 53 Patienten über Raten positiver Insulintests in Höhe von 2% (7Kriterien pos.), 19% (6Kriterien pos.), 9% (5Kriterien pos.), 4% (4Kriterien pos.), 11% (3Kriterien pos.), 13% (2Kriterien pos.) und 10% (1Kriterium pos.). Bei 32% der Fälle lag ein negativer Insulintest (7Kriterien neg.) vor. Welsch (527) bezeichnete 1972 den Test als insulinnegativ, wenn keines der von diesen Autoren empfohlenen vier Kriterien erfüllt wurde (s.Tab.11). Bei einer Gesamtzahl von 154 Patienten fand er zu 69% einen negativen Insulintest. 31% der operierten Patienten fielen mit einem oder mehreren Kriterien als insulinpositiv auf. 6,49% waren nach allen 4 Kriterien positiv. Bei Anwendung von ebenfalls 4 Kriterien (s.Tab.11) bei insgesamt 57 Patienten gaben Madarasz und Mitarbeiter (344) 1971 die Gesamtsumme aller positiven Testantworten mit 62,5% an. Davon unterschieden sich 37,5% durch ein einziges positives Kriterium, 25% enthielten zwei oder mehr positive Kriterien. Bei Madarasz (344) wie auch bei Welsch (527) ließen sich jedoch keine Angaben über den postoperativen Testzeitpunkt finden.

Außer den hier mitgeteilten Daten konnten anhand der eingesehenen Literatur auch noch bei weiteren Autoren Empfehlungen von Mehrfachkriterien gefunden werden. Sie unterscheiden sich untereinander, einmal hinsichtlich der Kriterienzahl, wie auch hinsichtlich der Kriterienauswahl (s.Tab.11).

Ergebnisse bei Anwendung von Testkombinationen

Alle hier analysierten Testkombinationen gehen in ihrer Anlage auf 2 Muster zurück. Es handelt sich entweder postoperativ um die nacheinander folgende Durchführung von zwei unterschiedlichen Stimulationstests, so z.B. Pentagastrin- und Insulintest (32,322,511) oder um Vergleichsmessungen zu einem prä- und postoperativen Zeitpunkt, meist mit zweimaliger Anwendung des Insulintests (252,294,339) oder auch hier zusätzlich mit dem Pentagastrintest (292). Die früher gelegentlich beschriebene Kombination von Histamin- und

Insulintest fand vorwiegend Anwendung bei der Überprüfung der Empfindlichkeit einzelner Testkriterien anhand der jeweiligen Säurereduktion (23, 162, 275, 308, 309, 312). Für einen richtiggehenden eigenständigen Kombinationstest (248) ließen sich keine weiteren Mitteilungen finden. Dies gilt auch für die häufig zusätzlich durchgeführten Tests mit Pentagastrin (344, 445, 527), wie auch Deoxy-D-Glucose (258).

Venables (511) führte 1970 bei 100 Patienten ab der sechsten postoperativen Woche jeweils einen Pentagastrin- wie auch einen Insulintest durch. Eine komplette Vagotomie wurde bei dem Quotienten PAO_I/PAO_P durch einen Wert unter 45% definiert. 20% der Untersuchten zeigten Ergebnisse in diesem Grenzbereich. Baron (32) sieht einen PAO_I/PAO_P -Quotienten von 40% als Nachweis einer kompletten Vagotomie an.

Koch (294) nahm 1975 eine Beurteilung der prozentualen Reduktion der Säuremenge zwischen prä- und postoperativen Insulintest vor. Als Grenzwert wurde von diesem Autor eine Säurereduktion von 51% bezeichnet. Bei einer Überprüfung von 64 Patienten in einem postoperativen Zeitabschnitt von 6-24 Monaten betrug die Anzahl der positiven Tests 30%.

Ein völlig neues Kriterium stellten 1975 Faber und Mitarbeiter (144, 355) vor. Mit Hilfe eines neu definierten Sekretionsparameters dem " V_G ", bezeichnet als "korrigiertes Volumen" (volume corrected for pyloric loss and duodenal reflux), unterschieden sie im Vergleich mit den präoperativen Werten in zwei Kategorien, so in Reduktion des korrigierten Volumens " V_G " nach Vagotomie unter den tiefsten präoperativen Wert (komplette Vagotomie) oder in Weiterbestehen unveränderter korrigierter Volumenwerte (inkomplette Vagotomie). Die mitgeteilten Ergebnisse wiesen für 39 Patienten von insgesamt 86 (45,3%) eine nicht ausreichende V_G -Reduktion aus (144).

3) Zeitpunkt der Testdurchführung

Wann soll der Insulintest postoperativ durchgeführt werden?

Dieser Frage nach dem Zeitpunkt der Testdurchführung muß man, was den Aussagewert der Testantwort angeht, erheblich mehr Bedeutung zumessen, als bisher allgemein angenommen wurde. An Hand der eingesehenen Literatur stimmt einem nicht nur die auch in diesem Teilbereich fehlende Übereinstimmung skeptisch, bedenklicher muß die Tatsache angesehen werden, daß von einem Großteil aller Arbeitsgruppen über dieses Thema keine oder nur unzureichende Mitteilungen aufzufinden sind (4, 19, 43, 76, 135, 185, 187, 208, 210, 258, 275, 302, 344, 412, 414, 415, 417, 436, 460, 472, 485, 506, 511, 527).

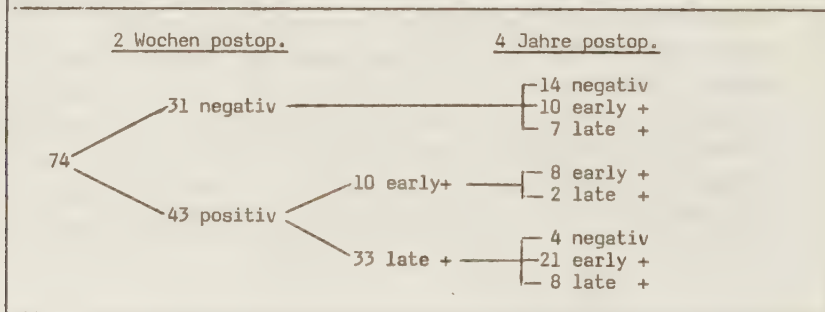
Hollander selbst führte den Test 1946 10 bis 14 Tage postoperativ durch, allerdings empfahl er zusätzlich eine Wiederholung nach frühestens einem, besser nach einigen Monaten (232). In seiner zweiten Mitteilung zum Test von 1948 wurde eine neue Regelung getroffen. Als frühestmöglichster Zeitpunkt wurden nun 14 Tage postoperativ genannt (233). Ein Ergebnis innerhalb der ersten zwei postoperativen Wochen galt für Hollander seitdem als nicht repräsentativ (233). Darüber hinaus hielt er es bereits 1948 durchaus für möglich, daß ein ursprünglich negativer Test bei einer späteren Wiederholung der Untersuchung auch positiv ausfallen könne, ohne jedoch näher auf ein Zeitintervall einzugehen.

Brooke (54) beobachtete im Jahre 1949 bei der Durchführung des Insulintests 1 Monat postoperativ, im Vergleich zu Wiederholungstests nach einem 1/2 Jahr, von den 20 ursprünglich negativen Testantworten bei 8 Patienten (40%) plötzlich einen erneuten Säureanstieg, im Sinne einer positiven Testantwort. Ähnliche Berichte mit Zahlenangaben unterschiedlicher Größe bei allerdings noch kleinen Untersuchungskollektiven liegen auch von Moore 1948 (371), Woodward 1949 (534), Walters 1951 (514), Rowe 1952 (449), Melrose 1964 (400) und Kronborg 1970 (Zit.n.460) vor. Ende der sechziger Jahre wurde dieses Phänomen als "Conversion" der Testantwort bezeichnet und von weiteren Arbeitsgruppen ausführlicher, d.h. im Sinne von Verlaufsstudien über einige Jahre hinweg, untersucht (166, 167, 262, 310, 311, 339, 460, 519). Mason und

Giles (355,357) berichteten 1968 und 1969 über 36 Patienten, die allesamt 10 Tage postoperativ eine Insulin-Negativität erfüllten. Bei Testwiederholung nach 6 Monaten zeigten dann 17 Patienten (47%) aus dieser ehemals insulinnegativen Gruppe plötzlich eine positive Testantwort. Von 26 anfangs insulin-positiven Patienten blieben 24 auch weiterhin so, 2 ehemals insulinpositive Patienten hingegen zeigten nach 6 Monaten erstmals eine negative Testantwort.

Gillespie und Mitarbeiter (165,166) überprüften 1969 und 1970 das Sekretionsverhalten ihrer Patienten vom ersten Insulintest an (14 Tage postop.) in weiteren Zeitabständen über 1 Jahr hinweg bis zu insgesamt 4 Jahren. In der Gruppe der anfangs insulinnegativen 31 Patienten (Hollander-Kriterium) waren nach 4 Jahren insgesamt 17 Patienten (54,8%) mit einer positiven Testantwort. Die grobe zeitliche Aufgliederung dieses Sekretionsphänomens ergab eine Conversionsrate von 33% wenn die Op 1-2 Jahre zurücklag. Für Patienten mit einem größeren postoperativen Zeitabstand betrug dieser Wert 67%. In der Gruppe der anfangs insulinpositiven Patienten, mit Unterteilung nach Bell (43) in früh- (0-60Min.) und spätpositiv (60-120Min.) ergab sich nach 4 Jahren eine Verschiebung dieser Untergruppen untereinander mit insgesamt einer Zunahme der frühpositiven Sekretionsantworten. Auffällig war noch, daß aus der ehemals spätpositiven Patientengruppe nach 4 Jahren 4 Patienten plötzlich insulinnegatives Sekretionsverhalten aufwiesen (s.Tab. 14).

Tab. 14: Follow-up Insulintests 2 Wochen bis 4 Jahre nach Vagotomie bei insgesamt 74 Patienten (35 Pyloroplastik, 39 GE), nach Gillespie 70



Watkin und Duthie (519) führten 1971 zur Verdeutlichung des Testzeitpunktes die Begriffe "immediate-test" und "delayed-test" ein. Unter "immediate" verstanden diese Autoren den frühzeitig postoperativ durchgeführten Insulintest, ca. 14 Tage nach Vagotomie. Als "delayed" bezeichneten sie alle Tests ab dem 6. postoperativen Monat (519).

In ihrer Studie überprüften sie insgesamt 75 Patienten (vagotomie u. PLP), darunter 15 Rezidiv-Fälle. Für den "delayed-Test" ließ sich, in Übereinstimmung mit den bereits erwähnten Befunden von Gillespie (165,166) ein Anstieg der positiven Testantworten ehemals früherer insulinnegativer Patienten feststellen. Zahlenmäßig wurde die Umkehr der Testantwort zwischen "immediate-" und "delayed-Test" mit 20-50% angegeben (519). Genau betrug die Umkehr von negativ zu positiv im "delayed-Test" 37,3%, d.h. 28 Patienten. Umgekehrt erging es 3 Patienten. Insgesamt ließ sich so bei 41% aller Patienten eine Conversion der Testantwort auffinden, bei Zugrundlegung des Hollander-Kriteriums. Von Interesse ist hierbei auch, daß der zur Klärung dieser Vorgänge unternommene Versuch, durch weitere Aufschlüsselung des Sekretionsverhaltens mittels 8 verschiedener Interpretationskriterien, umfassendere Vorstellungen zu bekommen, keine weiteren Erkenntnisse zuläßt. Je nach dem eingesetzten Kriterium lagen die Resultate der Conversionsraten zwischen 22 und 44%. Auch die 15 Patienten mit weiterbestehenden postoperativen Beschwerden und Rezidivverdacht (Visick-Klass. III+IV) lieferten keine grundlegend neuen Aspekte. Je nach Kriterium betrug hier die Conversionsrate 13,3 bis 53,3% (s.Tab.16).

Eine anschauliche und übersichtliche Darstellung dieser Vorgänge der Conversion in Abhängigkeit zum postoperativen Zeitpunkt stammt von Smith aus dem Jahre 1972 (460). Dieser Autor führt erstmals den Nachweis, wann im weiteren postoperativen Verlauf die Umkehr der ehemals insulinnegativen Testantworten sich einstellt. Dies war möglich durch die kontinuierliche postoperative Langzeitbeobachtung einer Gruppe von 52 Patienten. Alle Patienten wurden ausgewählt auf Grund ihrer erstmaligen negativen Testantwort 14 Tage postoperativ. Alle unterzogen sich einer trunculären Vagotomie (27 PLP, 25 GE). Mit Hilfe von 6 fortlaufenden Wiederholungstests jeweils im zweimonatigen Intervall, war der Autor in der Lage relativ genau den Zeitpunkt festzuhalten, an dem sich innerhalb eines Jahres die höchste Conversionsrate abzeichnete (s.Tab.15).

Tab. 15: Serial insulin tests after vagotomy

Patient	Months after vagotomy				
	2	4	6	8	10-12
1	+105				
2	+45				
3	+105		+60		
4	+90		+75		
5	+75	-		+60	
6	+105	-			-
7	-	+60			
8		+75	+60		
9	-	+120	-		
10		+75		+75	
11	-	+105		-	
12	-	+105			+75
13		+60		+75	
14	-	+60	+75		
15	-	-	+120		
16		-	+75		
17		-	+75		
18	-	-	+120		+105
19	-	-	+120		
20		+90			
21	-	-		-	+75
22	-				
23	-				
24	-				
25	-				
26		-			
27	-	-			
28		-			
29		-			
30		-	-		
31		-			
32	-	-	-		
33	-	-	-		
34	-	-	-		
35	-	-	-		
36		-	-		
37	-	-	-		
38	-	-			
39				-	
40	-	-		-	
41	-	-		-	
42	-	-	-		-
43	-	-		-	-
44	-	-		-	-
45	-	-		-	-
46		-		-	-
47		-		-	-
48	-		-	-	-
49	-	-		-	-
50	-		-	-	-
51	-	-			-
52	-		-		-

"Insulin tests interpreted by Hollander's criteria; 21 patients converting from negative to positive, all 52 patients had a negative response to insulin at the 2nd post-operative week. In the table the time in minutes of positive responses after insulin is indicated." (Smith 1972)

Criteria for a Positive Result	No. of Patients	No. Positive by Immediate Test	No. Positive by Delayed Test	Change	
				Negative to Positive	Positive to Negative
Rise in concentration 20 m-equiv./litre (Hollander, 1948)	60 NR 15 R	13 5	32 13	20 8	3 0
Early positive (within first 60 min) (Ross and Kay, 1964; Bell et al 1965)	60 NR 15 R	6 1	15 9	11 8	2 0
Basal output 2.0 m-equiv./hour (Bachrach, 1962)	60 NR 15 R	29 8	19 8	9 2	19 2
Peak output 2.5 m-equiv./30 min (after Bachrach and Bachrach, 1967)	60 NR 14 R	20 7	16 9	9 2	13 0
Peak output 0.5 m-equiv./30 min (after Bachrach and Bachrach, 1967)	60 NR 14 R	43 12	40 14	9 2	12 0
Rise in output 0.125 m-equiv./30 min (After Stempien, 1962)	60 NR 14 R	25 5	36 13	18 8	7 0
Rise in output 1.0 m-equiv./30 min (After Bank et al, 1967)	60 NR 14 R	13 5	21 11	13 7	5 1
Multiple criteria, four or five positives (After Bank et al, 1967)	60 NR 14 R	8 2	15 8	9 6	2 0
Mean for the eight criteria	60 NR			12.3 (20.5%)	7.9 (13%)
Mean for the eight criteria	14 or 15 R			5.4 (37.4%)	0.4 (2.6%)

Tab. 16: Results of insulin tests according to various established criteria (Watkin, Duthie 1971);

NR= non recurrence, R= Recurrence

Nach einem Jahr waren von den 52 ehemals insulinnegativen Patienten 21 insulinpositiv geworden (40,4% Holl.Krit.; 27% Gillespie-Krit.). In 20 Fällen davon trat die Testumkehr innerhalb der ersten 6 postoperativen Monate ein (s.Tab.15).

Im Zusammenhang mit diesen Daten bezüglich der Stabilität einer einmal erhaltenen Testantwort sahen Smith (460), wie auch Watkin und Duthie (519) auf Grund der nachgewiesenen Conversionsraten, einen postoperativen Zeitpunkt von 6 Monaten als am geeignetsten an. Angeblich sollen dann die Testergebnisse ein bleibendes Sekretionsmuster abgeben (55).

Dieser Empfehlung stimmten weitere Autoren zu (54,149), bei einem weiteren Teil der Untersucher ließen sich unterschiedliche Zeitangaben finden: Lythgoe 7-10 Tage (340), Bachrach 3 Monate (17,19), Ross 7-10 Tage (447), Keel 2-3 Wochen (278,279), Spencer 10 Tage (461), Bauer 1 Monat (35), Emas 3 Monate (137), Robbs 3 Monate (445), Koch 6-24 Monate (291), Carter 2 Monate (70), Johnston 5-12 Tage (261).

4) Diagnostische und prognostische Bedeutung des Insulintests

Diagnostische Bedeutung

Die diagnostische und differentialdiagnostische Bedeutung der Magensekretionsanalyse wird in neuerer Zeit nicht nur von internistischen Gastroenterologen kritisch eingeschätzt (145, 151, 210, 490). Nach Ottenjann (407) liegt dies an den auftretenden Streubereichen der Analysenwerte, die bei den einzelnen gastroenterologischen Krankheitsbildern erheblich sind und sich zudem oftmals überschneiden. Dies trifft an erster Stelle auf die basalen Sekretionsverhältnisse zu, wo Abweichungen im Ergebnis bis über 50%, im Extremfall sogar bis über 100% bei Wiederholungsmessungen beschrieben wurden (36, 147, 272, 483, 490). Die Tabelle 17 zeigt anhand einer willkürlichen Auswahl von 4 Untersuchern deren gefundene Basalsekretionswerte bei magengesunden Männern verschiedener Altersklassen.

Tab. 17 : Basalsekretionswerte von Volumen, HCl-Konzentration und Acid-Output bei magengesunden Männern unterschiedlichen Alters

Jahr / Autor	Lit.	Zahl	Volumen (ml/h)	HCl - Konz (mVal/l)	Acid-Outp. (mVal/h)
1961 Dotevall	(490)	30	$64,0 \pm 21,4$	-	$3,7 \pm 2,1$
1963 Baron	(25)	50	$38,7 \pm 20,0$ (10- 93)	$29,8 \pm 21,6$	$1,3 \pm 1,6$ (0 -6,2)
1969 Schmidt	(490)	19	$87,7 \pm 43,4$ (21-166)	$44,3 \pm 22,1$	$3,4 \pm 1,4$ (0,8-5,3)
1972 Feifel	(147)	77	$62,8 \pm 28,6$	-	$2,1 \pm 1,7$

Auch was die maximale Stimulation angeht, mittels Insulin, Penta-gastrin oder dem früher üblichen Betazol, ist die Streubreite der erhaltenen Werte erheblich (147, 216, 398). Darüber hinaus ist festzuhalten, daß die Säuresekretion mit zunehmendem Alter abnimmt (185, 216, 297) und sie bei Männern bis etwa anderthalbmal größer sein kann als bei Frauen (86, 135, 216, 272, 398, 536). Zwar können mit Hilfe der Magensaftanalyse und so auch bei Anwendung des Insulintests Aussagen gemacht werden hinsichtlich des vorliegenden Sekretionstyps, eine sichere diagnostische Aussage allein durch die Unterscheidung zwischen absoluter Achlorhydrie, Hypochlorhydrie oder Hyperchlorhydrie läßt sich aber damit nicht erhalten (109, 185, 295, 528). So sind bei Ulcus-duodeni-Patienten basale und stimulierte Säuresekretion häufig jedoch nicht immer infolge der vergrößerten Belegzellmasse erhöht. Verbindliche Aussagen sind schwierig, da sich die Werte mit dem Normbereich überschneiden (s. Tab. 20).

Eine hohe Basalsekretion kann sich auch bei isoliertem primären Hyperparathyreoidismus mit Hyperkalzämie finden (295). Weiter sind drastisch erhöhte Sekretionswerte auf das Vorliegen eines Zollinger-Ellison-Syndroms verdächtig. Hier beträgt im allgemeinen das Verhältnis BAO/PAO mehr als 60%, da die Belegzellen bereits unter Basalbedingungen durch das vermehrt produzierte endogene Gastrin submaximal stimuliert werden (109). Differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber dem Zollinger-Ellison-Syndrom soll gelegentlich die basale Hyperchlorhydrie bei Patienten mit belassenem Antrumrest in der zuführenden Schlinge nach Billroth-II-Resektion verursachen (109, 276). Beim Magencarcinom ist anzumerken, daß Patienten mit Achlorhydrie zwar als Risikopatienten eingestuft werden, daß aber bei 20-25% der Ca-Patienten normale und auch erhöhte Sekretionswerte vorliegen können (109).

Diese kurze Zusammenfassung einiger wesentlicher Krankheitsbilder mag verdeutlichen, daß die Sekretionsanalyse einschließlich

des Insulintests eine diagnostische Hilfe sein kann, die eigentliche Diagnose aber durch Röntgenuntersuchung, Endoskopie mit Histologie und in zunehmendem Maße mit Hilfe der Serumgastrinbestimmung zu erfolgen hat (109,185,278,295,528).

Prognostische Bedeutung

Etwas anders liegen die Dinge bei bereits bekannter und gesicherter Diagnose eines Gastroduodenalulcus und bei feststehender OP-Indikation. Hier soll die präoperative sekretionsanalytische Untersuchung möglichst exakt den vorliegenden Sekretionstyp aufzeigen. Zu diesem Zweck wird heute vorwiegend der Pentagastrintest angewandt (23,109,187,208,210,272,292,399,445,528,536). Einige Untersucher bevorzugen demgegenüber auch präoperativ den Insulintest (135,252,262,292,294,295,322,339,340,417,527).

Kronborg führte darüberhinaus 1970 präoperativ neben dem Basalsekretionstest sowohl die Stimulation mit Pentagastrin wie auch mit Insulin durch (308).

Von dem präoperativen Sekretionstest will man zwei Dinge ableiten. Einmal soll das Ergebnis verdeutlichen welcher Sekretionstyp bei dem zur Operation anstehenden Patienten vorliegt. Zum zweiten will man auf Grund dieser Aussage damit dem Chirurgen eine Entscheidungshilfe bei der Auswahl des geeigneten OP-Verfahrens anbieten (194,195,200,210,234,236,238). Untersuchungen von Feifel (146) zeigten, daß bei Patienten mit unkomplizierten Duodenalulcera drei unterschiedliche Sekretionstypen anzutreffen sind. So handelt es sich einmal um einen überwiegenden Teil mit im Normalbereich liegenden Sekretionsparametern, zum anderen um einen großen Teil (über ein Drittel) mit deutlich erhöhten Sekretionswerten und schließlich um ca. 1/4 der Patienten mit übermäßig gesteigerter Magensaftsekretion (146). Man weiß heute, daß, bei Voraussetzung einer guten Erfahrung und Technik des Operateurs, ~~durch~~ eine Vagotomie eine Säurereduktion bis zu 50 - 70 % erreicht werden ^{kann} (85,146,272,291,445).

Dies bedeutet, daß auch eine optimal durchgeführte Vagotomie bei Patienten mit extrem hohen Säurewerten folglich keinen so sicheren Schutz vor erneuten Rezidiven bietet wie die Kombination mit zusätzlichen resezierenden Maßnahmen (146). Als individuelle Lösung für den jeweiligen Sekretionstyp entwickelte man daher sogenannte Indikationsschemata (s. Abb. 13) als individuelle operative Behandlungsmethode, ausgehend von den jeweils gefundenen präoperativen Sekretionswerten (146,209,210,295).

Eine durch die Vagotomie nur gering bewirkte Säurereduktion heißt in jedem Falle "erhöhte Rezidivgefahr", wie auch an den beiden aufgeführten Beispielen von Bank (23) und Gillespie (162) zu ersehen ist (siehe Tabelle 18).

Postoperativ betrachtet ein Großteil der Untersucher und hier vornehmlich der Chirurgen den Insulintest als Routinemaßnahme, vorzugsweise in der unmittelbar postoperativen Phase, zur Bewertung der Vollständigkeit der durchgeführten Vagotomie (2,23,36,43,67,90,124,127,144,162,163,166,185,258,260,261,262,272,275,292,294,295,312,336,339,340,344,363,418,461,506,515).

Darüberhinaus wird in neuerer Zeit der postoperativen Testaussage eine unterschiedliche prognostische Bedeutung bei der Einschätzung des weiteren klinischen Verlaufes zugemessen (44,85,162,172,258,295,447,505,519,527,528). Hollander selbst lehnte es grundsätzlich ab von dem Testergebnis prognostische Folgerungen wie Beschwerdefreiheit, Ulcusheilung oder Rezidivfreiheit abzuleiten (232,233). Gerade aber in diesen für den Patienten so wichtigen Fragen mißt ein Teil von Autoren den Aussagen von Langzeitverlauf-Studien eine zentrale Bedeutung bei, was Treffsicherheit und Zuverlässigkeit einer positiven Insulintestantwort hinsichtlich der Prognose des Rezidiv-Ulcus angeht (172,258,293,294,445,519).

Die Ansichten zu welchen postoperativen Zeitpunkten der positiven Testantwort eine größere prognostische Bedeutung zukommt, gehen erheblich auseinander. So halten einige Untersucher die wenige Wochen postoperativ erhaltene Testantwort im Rezidivzusammenhang

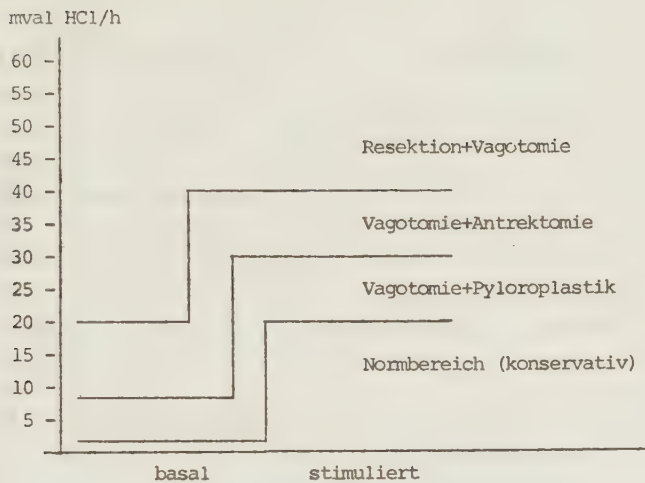


Abb.13: Indikationsschema zur operativen Behandlung des
 Ulcus duodeni (nach Helwing 1975)

Tab. 18: Säurereduktion u. Ulcusrezidive nach Vagotomie - exemplarische Darstellung der postoperativen Situation;
Untersuchungsergebnisse zweier namhafter Therapeuten
(23,162)

<u>Pat. Zahl</u>	<u>Testantwort</u>		<u>Säurereduktion</u>	<u>Rezidive</u>
60	neg. Testantwort	: 22	50 % und höher	} 4 Rezidive (6,6% d. Ges.Z.)
	1 krit. positiv	: 22		
	2 " "	: 4		
	3 " "	: 3		
	4 " "	: 5		
	5 " "	: 4	geringer als 50 %	

(Bank 1967)

<u>Pat. Zahl</u>	<u>Testantwort</u>		<u>Säurereduktion</u>	<u>Rezidive</u>
135	neg. Testantwort	: 35	70 %	} 2 Rezidive (1,5 % d. Ges.Zah
	1 krit. positiv	: 20		
	2 " "	: 41		
	3 " "	: 24		
	4 " "	: 9		
	5 " "	: 6	45% }	

(Gillespie 1968)

für wertlos (85,355,357,519) und betrachten stattdessen Ergebnisse erst ab dem 6. postoperativen Monat für aussagefähig und in der ^{jene die} darauffolgenden Zeit ^{aufzutreten,} proportional zum postoperativen Zeitfaktor für zutreffender (54,85.149.165.166.355,357,460). Andere Autoren messen demgegenüber nur einer frühzeitigen postoperativen Testantwort Bedeutung bei (262,339). Sie belegen dies mit der zunehmenden Zahlendivergenz in ihren Ergebnissen zwischen später sich einstellender positiver Testantwort von über 50 - 90 %, gegenüber den weit geringeren Rezidiv-Anteil mit Werten um 10 % (85,261,312,339, 395). Hier ist zu beachten, daß derartige Studien untereinander nur schwer Vergleiche zulassen. Einmal betrifft dies die unterschiedlich eingesetzte klinische Diagnostik, wobei je nach Aufwand Befunde wie unklare Oberbauchbeschwerden, bis hin zum gesicherten Rezidiv-Ulcus, erfaßt werden. Zum zweiten geht es um die genaue Beobachtung postoperativer Verlaufsdaten im Vergleich zu den Testantworten.

Zahlenmaterial das diesen Forderungen gerecht wird, d. h. das Vergleiche zuläßt, ist nur sehr selten anzutreffen. Auch die Aufstellung in Tabelle 19, die einen groben Überblick vermitteln soll, zeigt diesbezüglich Mängel.

Tab. 19 : Ulkusrezidive im Verhältnis zum Gesamtkollektiv und zur postop.
Testantwort; (Ergebnisse von 20 Autoren der Jahre 1957-1975)

Autor / Jahr	Kriterium s.Tab. 10	Pat.Zahl	Testantwort(%)	Rezidiv(%) - " - ((%))	Zeit
Walters 1957	Nr. 1	77	neg.63 (81,8) pos.14 (18,2)	8 (12,7) ((10,4))	-
Ross 1964	Nr. 5	100	neg.62 (62,0) early 9 (9,0) late 29 (29,0)	3 (33,3) ((3,0))	3Jahre
Bell 1966	Nr.10	?	neg. ? early28 late 14	10 (35,7) 1 (7,1) ((??))	3Jahre
Gordon 1967	Nr. 1	198	neg.68 (83,8) pos.32 (16,2)	5 (15,6) ((2,5))	1-4J.
Bank 1967	mult.n. Bank	60	pos.38 (63,3)	4 (10,5) ((6,6))	-
Passaro 1967	Nr.11	198	pos.32 (16,0)	5 (15,6) ((2,5))	1-4J.
Johnston 1967	Nr.10	286	neg.152(53,1) early96 (33,6) late 38 (13,3)	3 (2,0) 64 (66,7) 9 (23,7) ((26,6))	2Jahre
Stempien 1968	Nr.12	137	neg.52 (38,0) pos.85 (62,0)	2 (3,8) 51 (60,0) ((38,7))	5Jahre
Kronborg 1970	Nr. 1	209	?	11((5,3))	3-4J.
Thompson 1970	Nr.10	195	neg.114(58,5) early40 (20,5) late 41 (21,0)	10 (8,8) 3 (7,5) 3 (7,3) ((8,2))	3Jahre
Gillespie 1970	Nr.10	74	neg.18 (24,3) early39 (52,7) late 17 (23,0)	2 (5,1) ((2,7))	1-4J.
Smith 1972	Nr. 1	52	neg.31 (59,6) pos.21 (40,4)	1 (4,8) ((1,9))	6Mon.
Cowley 1973	Nr. 1	50	neg.25 (50,0) pos.25 (50,0)	24 (96,0) ((48,0))	3Jahre

Fortsetzung Tabelle 19

Autor / Jahr	Kriterium s.Tab. 10	Pat.Zahl	Testantwort(%)	Rezidiv(%) - " - ((%))	Zeit
Robbs 1973	Nr. 1	308	pos.56 (18,2)	31 (55,4) ((10,1))	-
	mult.n. Bank	308	pos.28 (9,1)	32(110,7) ((10,1))	
Lyndon 1975	Nr.10	100	neg.97 (97,0) early - late 3 (3,0)	5 ((5,0))	3-6Jahre
Kronborg 1975	Nr. 1	50	pos.29 (58,0)	11 (38,0) ((22,0))	1-4Jahre
Geier 1975	Nr. 1	21	pos.14 (66,6)	0 (0)	-
Johnston 1975	Nr. 1	100	pos.14 (14,0)	6 (42,8) ((6,0))	2-5Jahre
Faber 1975	Nr. 1	18	pos.11 (61,0)	4 (36,4) ((22,2))	6Mon.
Kennedy 1975	Nr. 1	50	pos. 2 (4,0)	1 (50) ((2,0))	1-4Jahre

Zeichenerklärung

Testantwort(%) prozentualer Anteil der Testantwort an der Gesamtpatientenzahl;

Rezidiv(%) prozentualer Anteil der Rezidive an dem jeweiligen Testantwortanteil;

Rezidiv((%)) prozentualer Anteil der Rezidive an der Gesamtpatientenzahl;

VI. Zwischenfälle und Kontraindikationen

Exakte Zahlenangaben über Nebenwirkungen, schwerwiegendere Zwischenfälle oder gar Todesfälle nach Insulingabe lassen sich anhand der eingesehenen Literaturstellen nur in sehr geringem Umfang finden. Dies trifft auch für den größten Teil der Publikationen zu, die von Autoren stammen mit bereits langjähriger klinischer Erfahrung, was die Anwendung des Insulintests angeht. Sucht man diejenigen Mitteilungen heraus, die in irgendeiner Art und Weise Hinweise oder Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der Gefährlichkeit des Tests enthalten, läßt sich je nach Umfang und Aussage der Mitteilung folgende Unterscheidung vornehmen:

1) Hinweise über die Gefährlichkeit des Tests, Mitteilungen über beobachtete Nebenwirkungen

a) Erwähnung der Gefährlichkeit

Hierunter sind alle diejenigen Äußerungen zu zählen, die auf meistens beiläufige Art und Weise, häufig auch im Sinne einer Fußnote, zur Erwähnung bringen, daß der Insulintest "auch gefährlich", im Sinne eines gesundheitlichen Risikos für den Patienten sein kann (38,69,70,222,309,411,436,438,473,504). Oft handelt es sich hierbei um diese nicht weiter kommentierte Feststellung der "Gefährlichkeit", ohne weitere detaillierte Angaben, gelegentlich erfolgt der Hinweis auf entsprechende Literaturstellen (69,121,291,411,535). Diese Art der "Mahnung zur Vorsicht" betrifft den größten Teil aller diesbezüglichen Publikationen.

b) Mitteilungen über subjektive Beschwerden

Nur vereinzelt wird darüber hinaus näheres über klinische Symptome wie Muskelzittern (159,307), Hungergefühl (467), Wärmeempfinden mit Schwitzen (137,159,307,472), abnorme Schläfrigkeit mit Benommen-

heit (307,467,472) oder Schwindelgefühl bis hin zur Übelkeit (159, 307) berichtet. Das Auftreten dieser Symptome wird dabei vor allem im Zusammenhang mit dem Blutzuckerabfall innerhalb eines Zeitabschnittes von 10- 30 Minuten nach Insulingabe beschrieben (38,148, 159,472). Nach Emas (137) hat unter derartigen subjektiven Mißempfindungen die Mehrzahl aller Testteilnehmer zu leiden. Feifel (148,149) beobachtete in einem Kollektiv von 21 Patienten, die entsprechend ihrer subjektiv geäußerten Beschwerden tabellarisch erfaßt wurden, daß über 2/3 der Patienten die bereits aufgezählten Beschwerden angaben (s. Tab. 20). Auch hier stand der zeitliche Ablauf der vegetativen Zustandsänderungen in enger Beziehung zur gemessenen Änderung des Blutzuckerspiegels (148).

Tab.: 20 (nach Feifel 1974)

Klinische Symptomatik nach 0,2 IE Altinsulin/kg KG in 21 Tests;

Symptome	Zeitpunkt des Auftretens	
	vor BZ-Minimum (10-0 Min)	nach BZ-Minimum (0-10 Min)
Wärmegefühl	2	18
Müdigkeit	2	15
Schweißausbruch	-	18
Schwindel	-	4
Zittern	-	2
Bewußtlosigkeit	-	1

c) Mitteilungen über notwendige Vorsorgemaßnahmen

Ein weiterer Kreis von Untersuchern zieht aus den Literaturhinweisen bezüglich des "Testrisikos" Konsequenzen in Form einer Patientenauswahl (36,67,137,149,159,272,436,472,476,506). Als Auswahlkriterien werden ein nicht zu hohes Lebensalter, so beispielsweise bis 50-(159,472,476) oder 60 Jahre (506), weiterhin keinerlei klinische

und anamnestische Anhaltspunkte für bestehende oder durchgemachte kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Erkrankungen angesehen (36, 148, 159, 272, 417, 436, 472, 506). Im einzelnen werden als Kontraindikationen erwähnt:

Epilepsie	(148, 159, 261)
Diabetes	(148, 159, 261, 472)
Asthma	(148, 159)
Coronarsklerose	(148, 159)
Herzinsuffizienz	(36, 159)
Hypo-Hypertonie	(159)
Arrhythmie	(36, 159)
Cerebralsklerose	(417)

Kasper und Emas (137, 272) sehen als Kontraindikation darüber hinaus auch einen Leberschaden, sowie letzterer zusätzlich einen im pathologischen Bereich liegenden Serum-Kaliumspiegel an. Selten werden eine EKG-Kontrolle vor Testbeginn (36, 137, 148, 472, 506) eine laborchemische Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels oder auch eine Blutzucker-Messung gefordert (148, 159, 434, 435).

Weiter verbreitet sind hingegen Vorsichts-Maßnahmen wie Bereitstellung hyperosmolarer Glucoseinfusionslösung vor Testanfang (36, 137, 159, 184, 303, 307, 417, 438). Stempien (472) forderte darüber hinaus auch die vorsorgliche Bereithaltung von Glucagon-Ampullen. Feifel (149) empfahl das Offenhalten eines venösen Zuganges während der Dauer des Insulintests. Cannon (67), Feifel (151) wie bereits auch schon Hollander (133, 134), forderten die ständige Anwesenheit eines Arztes während des gesamten Testablaufes.

d) Mitteilungen über objektivierbare Beschwerden

Angaben über schwerwiegendere Nebenwirkungen sind in der Flut von Literaturhinweisen äußerst selten auszumachen. Hinzu kommt, daß, wenn vereinzelt über abnormes Verhalten berichtet wurde, dies meistens nicht mit Hilfe geeigneter Meß- und Dokumentationsmethoden geschah (304, 438, 475, 504).

An erster Stelle wird die Schockneigung infolge extremer Hypogly-

kämie (149,159,199,438,504), bzw. das Vollbild eines hypoglykämischen Schocks mit Bewußtlosigkeit erwähnt (148,149,159, ,307). Zahlenwerte über die prozentuale Häufung derartig gefährlicher Zwischenfälle sind nur vereinzelt den Publikationen zu entnehmen. So bestätigte Kronberg (307) bei 2 % seines Testkollektives von insgesamt 1000 Patienten eine aufgetretene Bewußtlosigkeit. Ähnliche Zahlenwerte, bei kleineren Patientenzahlen, finden sich bei Rehner (438) und bei Feifel (148). Letzterer berichtete über eine einminütige tiefe Bewußtlosigkeit eines Patienten ohne Erweckbarkeit, bei einem Testkollektiv von insgesamt 21 vorselektierten Patienten (148,150). Anhand pathologischer Veränderungen der Hirnstromkurve im Elektroencephalogramm konnten Feifel und Mitarbeiter (148,150,159) darüber hinaus erstmals deutlich die Zusammenhänge zwischen den Vigilanzänderungen in direkter Abhängigkeit zum Blutzuckerabfall darstellen. Dabei ließ sich mittels der EEG Auswertung feststellen, daß bereits 15 Minuten vor dem Erreichen des Blutzuckerminimums und vor Eintritt klinisch erkennbarer Bewußtseinsänderungen schon eine Reaktion des Vegetativums auftrat (148,150). Darüber hinaus wurde in Abhängigkeit zur Blutzuckersenkung ein geringer Anstieg von Pulsfrequenz und Blutdruck (148,159), sowie laborchemisch der Abfall des Serum-Kaliumspiegels bereits 20 - 60 Minuten nach Insulingabe unterhalb des Normwertes (148,150,159,434) beschrieben. Die angetroffenen Serum-Kalium-Tiefstwerte reichten dabei bis 2,8 mVal/l (434), bei nachfolgendem langsamen Wiederanstieg.

EKG-Veränderungen wurden erstmals von Judson (266) in den fünfziger Jahren erwähnt. Ihm fielen bei 11 Patienten mit bekannter Angina pectoris Anamnese, nach einer Insulin-Dosis bereits von 0,1 IE/kg KG im EKG Veränderungen der Kammerendteile, im Sinne von ST-Streckensenkungen auf. Bei keinem seiner 11 Patienten traten pectangiöse Beschwerden während des Tests auf, lediglich einer klagte über Übelkeit. Anzumerken ist, daß Blutzuckerwerte unter 50 mg % nicht nachweisbar waren (266). EKG-Veränderungen bei 2 von 21 Patienten beobachtete 1975 Geier (159). In dem einen Falle handelte es sich

vorwiegend um früheinfallende, gehäuft auftretende, ventriculäre Extrasystolen. Im zweiten Fall kam es zu vereinzelt auftretenden ventriculären Extrasystolen bei gleichzeitig bestehender QT-Zeit Verlängerung. Dabei ist anzumerken, daß das Patientengut vorselektiert war, d. h., kein Patient war älter als 50 Jahre und bot klinisch wie anamnestisch Anhaltspunkte für eine cardiovasculäre Erkrankung. Im ersten Fall traten die Veränderungen im EKG 30 Minuten nach Insulininjektion für eine Zeitdauer von 30 Minuten auf, beim zweiten Patienten 50 Minuten nach Insulingabe, 20 Minuten lang (159).

Read und Doherty (434) berichteten 1969 bei insgesamt 37,5 % ihrer Teilnehmer, d. h. bei 36 von 96 Patienten, über im EKG nachgewiesene Rhythmusstörungen. Neben einer bei allen betroffenen Patienten sich einstellenden Hypokaliämie wurden das Auftreten von ventriculären Extrasystolen, die Senkung und die Verlängerung der ST-Überleitung, sowie in einem Fall eine AV-Knoten-Tachycardie beschrieben. Alle EKG Veränderungen waren nachweislich reversibel bei intravenöser Zufuhr von Kalium (434). Auch in weiteren Mitteilungen finden sich inzwischen ähnliche Hinweise über Rhythmusstörungen (105, 149).

2) Todesfälle nach Insulintestanwendung

Die eingesehenen Literaturstellen aus den Jahren 1946-1978 enthalten eine Gesamtzahl von 5 Todesfällen, die während oder unmittelbar nach Durchführung des Insulintests sich ereigneten (96, 307, 423, 435, 472).

Fall I: Stempien 1962 (472)

65 jähriger Mann mit rezidivierender Ulcussymptomatik bei Z. n. Vagotomie mit Pyloroplastik vor einigen Jahren;

sonst. anamn. Angaben: - keine cardialen Beschwerden bisher, keine
cardiopulmonalen Insuffizienzzeichen;
- positive Lues Serologie bekannt;

Vorsorgemaßnahmen : - keine Angaben;
- keine EKG-Kontrolle vor dem Test, angeblich Erfahrung des Untersuchers mit über 400 Insulin-Tests;

Insulin-Dosis : - Festdosis von 15 IE Altinsulin intravenös;

BZ-Verlauf : - keine Angaben;

Testablauf : - erste Stunde nach Insulingabe "milde" Wirkung, ohne nähere Angaben;
- Ende zweite Stunde, keine subjekt. Beschwerden mehr; normaler Puls, normale Atmung;

Komplikationen : - 2 Stunden, 15 Minuten nach Insulingabe plötzlich starke Atemnot, kurz darauf Exitus;

Beurteilung : Autopsie nicht erfolgt; Verdacht auf coronare Herzerkrankung luetischer Genese, als Todesursache Myocardinfarkt, ausgelöst durch die durch Hypoglykämie bewirkte Belastung angenommen;

Fall II: Decker 1969 (96)

64 jähriger Mann, 170 lb schwer; 1966 Z. n. Vagotomie mit PLP wegen chron. rezidiv. Duodenalulcera; 1967 erstmals Insulintest ohne Komplikationen ; jetzt unklare Oberbauchbeschwerden;

sonst. anamn. Angaben : - 1964 erstmals Hinweise auf Ischämiezeichen im Ruhe-EKG;
- röntgenologisch Linksherzvergrößerung bekannt;

Vorsorgemaßnahmen : - keine Angaben

Insulin-Dosis : - Festdosis von 20 IE Altinsulin i. v.

BZ-Verlauf : - Nüchternwert 92 mg %; 15 Min. nach Insulin 50 mg %; 30 Min. nach Insulin 16 mg %; 45 Min. nach Insulin unter 10 mg %;

Testablauf : - Testabbruch nach 1 Std. wegen Schwierigkeiten bei der Saftaspiration, in dieser Zeit keine Beschwerden; keine Serumkaliumbestimmung;

- Komplikationen : - 10 Min. nach Testabbruch auf dem Weg ins Badezimmer Kollaps; trotz sofortiger Reanimationsversuche Exitus;
- Beurteilung : Autopsiebefund eines frischen Hinterwandinfarktes; am gleichen linken Ventrikel
 Nachweiseiner alten Hinterwandinfarktnarbe; schwere sklerotische Veränderungen der rechten und linken Kranzarterie;

Fall III: Kronborg 1970 (307)

51 jähriger Mann mit 7-jähriger Magenanamnese;

- sonst. anamn. Angaben: - 1960 erstmals Insulintest ohne Komplikationen; keine Beschwerden bei damaligem BZ-Tiefstwert von 32 mg %;
 - 1966 Verdacht auf Magen-Ca, Histamin-testung ohne Komplikationen; daher 1966 auch Durchführung des Insulintestes;
- Vorsorgemaßnahmen : - Unauffälliger Rö.-Befund der Brustorgane;
 - im EKG negatives T in Ableitung I;
- Insulin-Dosis : - 28 IE Altinsulin bei KG von 66 kg;
- BZ-Verlauf : - Nüchtern BZ nicht bestimmt; 30 Min. nach Insulin 50 mg %; 35 Min. nach Insulin 51 mg %;
- Testablauf : - 35 Min. nach Insulingabe bei BZ-Wert von 51 mg % Auftreten von Unwohlsein;
 - nach Gabe von 50 ml 50 %-iger Glucose-lösung i. v. Besserung;
- Komplikationen : - 75 Minuten nach Insulingabe Eintrübung des Bewußtseins, keine Besserung nach i.v. Gabe von weiteren 50 ml 50 %-iger Glucose, sondern Verschlechterung mit plötzlich auftretender Cyanose;
 - 85 Minuten nach Insulingabe Beginn mit Reanimationsmaßnahmen;
 - 134 Minuten nach Insulingabe Null-Linie im EKG, Exitus;
- Beurteilung: : Autopsiebefund-"Atherosclerosis a.a. coronar. magnu gradu cum stenosis gravibus-
 - Nephrosclerosis-Cirrhosis hepatis-Gastritis chronica;"

Fall IV: Read 1970 (435)

77 jähriger Mann mit früher durchgemachter Magenblutung;

- sonst. anamn. Angaben: - 1962 Z. n. Vagotomie mit PLP bei blutendendem Duodenalulkus;
- bekannte coronare Herzerkrankung, gelegentlich pectanginöse Beschwerden;
- vor Jahren durchgemachter Myocardinfarkt;
- Vorsorgemaßnahmen : - klin. phys. Untersuchung ohne auffälligen Befund; unauff. Laborparameter (Elektrolyte, Nüchtern-BZ, Kleines BB); normaler röntgenologischer Herz- und Lungenbefund; EKG Linksschenkelblock unverändert seit 1963;
- Insulin-Dosis : - 20 IE Altinsulin i. v. (0,2 IE/kg KG);
- BZ-Verlauf : - Nüchternblutzucker 118 mg %; sonst keine Angaben;
- Testablauf : - Während Basalsekretion bis 60 Min. nach Insulingabe normaler Testablauf;
- Komplikationen : - 60 Min. nach Insulin, Auftreten von Übelkeit mit zunehmenden substernalen Schmerzen;
- Entwicklung einer Tachycardie mit Frequenzen bis 132/min.
- Trotz i. v. Gabe von Glucoselösung Fortbestehen der Schmerzen über eine Zeit von 5 Stunden;
- cardiologische Konsiliaruntersuchung ergab Verdacht auf Myocardinfarkt; Bestätigung durch positive Enzymdiagnostik 24 Stunden später;
- EKG-Befund seit Testbeginn unverändert mit Linksschenkelblock;
- Unter Intensivtherapie Verschlechterung des AZ; am 4. Tag nach Testdurchführung zunehmende cardiale Dekompensation und Exitus;
- Beurteilung: : Autopsiebefund ergab schwerste Coronarsklerose aller Kranzgefäße; Nachweis eines frischen Vorderwandinfarktes; alte Infarktnarbe eines früher durchgemachten Anteroseptal-Infarktes.

Fall V: Pederson 1978 (422)

66 jähriger Mann mit 20-jähr. Magenanamnese;

sonst. anamn. Angaben: - 1978 stat. Aufnahme mit akuter Gastrointestinalblutung; Durchführung einer trunc. Vagotomie mit PLP;
 - postop. völlig beschwerdefrei; Insulintest als Kontrolluntersuchung 3 Monate postop.;

Vorsorgemaßnahmen : - klin. Durchuntersuchung anlässlich der stat. Behandlung vor 3 Monaten ohne Anhaltspunkte für weitere Erkrankungen;

Insulin-Dosis : - 12,4 IE Altinsulin i. v. (0,2 IE/kg KG);

Testablauf : - Basalsekretion und erste 30 Min. nach Insulin unauffälliger Verlauf;

BZ-Verlauf : - Nüchtern-BZ 88 mg %; 30 Min. nach Insulingabe 81 mg %; 45 Min. nach Insulingabe 20 mg %;

Komplikationen : - 30 Min. nach Insulingabe Auftreten von Schweißausbrüchen, dann Bewußtlosigkeit;
 - 45 Min. nach Insulingabe weitere Verschlechterung des AZ mit Atem- und Herzstillstand;keine Reaktion auf Glucoseinfusion und Reanimationsmaßnahmen;

Beurteilung : Autopsiebefund ergab frischen Myocardinfarkt als Todesursache.

Diskussion

1.) Was sind die physiologischen Grundlagen des Insulin-Testes?

Die bei der Steuerung der Säuresekretion aus den Belegzellen des Magens beteiligten Mechanismen sind sehr komplex, ein Teil der Fragen hierüber ist bis heute noch offen (12,53,88,89,100,101,106,176,177,207,212,231,296,300,341,342,343,351,362,366,391,453,531). In neuerer Zeit richtete sich die Ulcus-Forschung vorwiegend auf die Beziehungen zwischen Gastrinsekretion, Vagusaktivität, duodeno-gastrischen Reflux, Gastritis und der Genese des peptischen Geschwürs (117, 334,377,408,412). .

Die noch heute in Anlehnung an Pawlow anzutreffende III Phaseneinteilung der Magensekretion in eine cephal oder reflektorische, psychische Phase, eine gastrale humorale oder chemische Phase und in eine intestinale Phase stellt ein stark vereinfachendes Modell dar. Über lange Zeit wurde angenommen, daß vagale Erregung und Gastrin unabhängig voneinander bei der Stimulierung der Säuresekretion wirken. So wurde von einem Konzept der initialen nervalen (cephalen) und nachfolgenden hormonalen (gastralen) Phase der Säuresekretion nach einer Mahlzeit gesprochen (386). Bereits 1942 legte Uvnäs (509) schon erste Hinweise dafür vor, daß eine vagale Freisetzung von Gastrin existiert und daß Vagusimpulse und Gastrin bei der Stimulierung der Säuresekretion zusammenwirken und sich sogar potenzieren. Wie auch Untersuchungen späterer Autoren nachwiesen, genügen bereits minimale Mengen von Gastrin, um den Effekt vagaler Erregung auf die HCl-Drüsen zu potenzieren (116,132,134,152,188, 394,425,459). Nach Knutsson (290) kann angenommen werden, daß eine Säuresekretion auf Grund kombinierter Stimulierung durch vagale Erregung und intestinales Gastrin zustande kommt, wobei bereits basale Plasmaspiegel von Gastrin zur Potenzierung ausreichen. Umgekehrt wird durch Vagotomie die Säuresekretionskapazität des Magens dahingehend beeinflußt, daß die Sekretionsantwort auf exogene Stimulierung, wie Histamin und Gastrin stark reduziert wird (131,151,161, 179,187,196,256,344,392).

Die Idee einer isolierten Darstellung allein des vagalen Anteiles am Sekretionsgeschehen ist somit nicht mehr aufrechtzuerhalten, entgegen den früheren Ansichten F. Hollanders. Außer der Gastrinwirkung beeinflussen zudem weitere stimulierende wie auch hemmende Einflüsse das Sekretionsgeschehen. Daher ist das jeweilige Ausmaß eines Sekretionsanteiles isoliert nicht exakt zu messen, sondern muß als ein Produkt mehrerer sekretionsphysiologisch wirksamer Faktoren verstanden werden.

2.) Was soll mit Hilfe des Insulintestes verdeutlicht werden?

Der Insulintest wurde auf Grund der Hollanders'schen Beobachtung

entwickelt, daß eine entsprechend tiefe insulininduzierte Hypoglykämie regelmäßig einen Sekretionsanstieg des Magensaftes bewirkt, bei intakter vagaler Innervation des Magens (232). Andererseits heißt dies aber auch, daß der Sekretionsanstieg der Magensaftproduktion ausbleibt, bei vollständiger Durchtrennung des Nervus Vagus (232). Dieses Verhalten bildet die Grundlage für die Anwendung des Insulintestes. Steigt nach Insulingabe die Säuresekretion des Magens an, so bezeichnet man dies als insulinpositives Verhalten, was wiederum eine nicht vollständige, d. h. inkomplette Vagotomie, anzeigt. Erfolgt keine Säureantwort, so spricht man von insulinnegativem Verhalten und dies ist gleichbedeutend mit dem Vorliegen einer vollständigen oder kompletten Vagotomie. Der Insulintest ist demnach so konzipiert, daß durch seine Anwendung bei Patienten nach Vagotomie eine Aussage darüber erhalten wird, ob die Magensekretion stimulierenden Vagusäste vollständig oder nur teilweise ausgeschaltet worden sind. Die größte Unsicherheit wird bei allen Arbeitsgruppen besonders dann deutlich, wenn nach der Korrelation "positive Testantwort-Rezidiv" gefragt wird. Die Diskussion hierüber ist erst in den letzten 10 Jahren richtig angelaufen, Fragen hierüber sind noch offen.

Unter den verschiedenen Methoden, eine vollständige Vagotomie nachzuweisen, gilt in einschlägigen Fachkreisen seit nunmehr über 30 Jahren der Insulin-Test nach Hollander als Methode der Wahl. Erst in den letzten Jahren nahm langsam aber stetig die Zahl kritischer Stimmen hinsichtlich seiner Anwendung zu (109, 121, 140, 149, 151, 180, 181, 186, 414, 430). Wie darüberhinaus der Testvergleich namhafter angloamerikanischer wie auch deutschsprachiger Arbeitsgruppen zeigt, kann auf Grund der unterschiedlichen Testdurchführung und Beurteilung der Ergebnisse, entgegen der üblichen Bezeichnung, keinesfalls von einem Standard-Test gesprochen werden. Darüberhinaus darf die Indikation zum Insulin-Test nicht isoliert von der technischen Problematik, von den Kriterien seiner Interpretation und vor allem nicht losgelöst von dem von ihm ausgehenden erheblichen gesundheit-

lichen Risiko gestellt werden (149).

) Welche Bedeutung kommt der Magensekretionsanalyse zu?

Der Stellenwert der Sekretionsanalyse beim Menschen läßt sich anhand der eingesehenen Literatur nicht klar beurteilen. Die Fragen, ob, wann und welche Magensekretionsteste durchgeführt werden sollen, werden heute in Deutschland und in den angloamerikanischen Ländern sehr unterschiedlich beantwortet (22,32,34,67,98,124,146,147,199,216,291,302,320,328,361,375,398,411,414,417,435,439,448,464). Für die Durchführung von Magensekretions-Test: beim Menschen gibt es klinische und wissenschaftliche Indikationen. Für Klinik und Praxis wird weitgehend die quantitative Bestimmung der HCl-Sekretion des Magens als ausreichend angesehen. Die Sekretion der proteolytischen Enzyme, Pepsin und Gastricsin, sowie des Intrinsic-factors korreliert weitgehend mit der HCl-Sekretion (67,109,185,295). Der quantitativen Analyse dieser Bestandteile mißt man zur Zeit keine wesentliche zusätzliche Aussage für die Diagnostik bei (67,72,109,336). Nach Ottenjann (411) wird der diagnostische Wert der Magensekretionsanalyse vielfach überschätzt, nach Feifel die Testdurchführung meistens unterschätzt. Im Einzelfall wird durch die erhebliche Schwankungsbreite der HCl-Sekretion bei den verschiedenen Magenkrankheiten der diagnostische Wert erheblich eingeschränkt (siehe Tabelle 21). Eine sekretionsanalytische Differentialdiagnose ist bis auf wenige Ausnahmen meistens unmöglich (140,275). Ein wichtiger Anwendungsbereich für Sekretionsteste ist demgegenüber bei der Prüfung der Wirksamkeit von Arzneimitteln auf die menschliche Magensaftsekretion gegeben, außerdem im wissenschaftlichen Bereich bei der Aufklärung der pathophysiologischen Mechanismen von Verdauungskrankheiten (55,388,405). Noch vor einigen Jahren war man der Ansicht, Schwere und Verlauf eines Ulcusleidens hauptsächlich an der Säureproduktion messen, sowie Art und Ausmaß des operativen Eingriffes den jeweiligen Säureverhältnissen exakt anpassen zu können (209

Tab. 21 : Verhalten der Säuresekretion (peak acid output) bei Magenkrankheiten (Wissenschaftl.Tabellen Geigy 1977) ;

	Männer			Frauen		
	Zahl	Mittel	Extrembereich	Zahl	Mittel	Extrembereich
		mmol/h			mmol/h	
Kontrollpersonen	16	27,6	14,7 - 42,0	19	23,3	5,0 - 36,8
Duodenalulkus	53	37,9	13,6 - 68,3	18	30,2	14,7 - 65,5
Magen-Ca	7	8,5	=,0 - 37,0	4	8,7	0,0 - 15,0
Stimulation: 6 Pentagastrin/lkg Körpergewicht						

300,423,444,481,511). Diese Vorstellung ist einer kritischeren Einstellung gewichen (413).

Ein eingeschränkter diagnostischer Wert von Magensekretions-Testen ist auch heute immerhin unbestritten, jedoch herrscht erhebliche Uneinigkeit in vielen Punkten (34,294,520). Die Bedeutung von Sekretions-Testen für die Operationsauswahl wird sowohl negativ beurteilt (34,86,124,140), teils wird diesen Untersuchungen die Wertigkeit einer "mitbestimmenden Information" zuerkannt (22,146,147,198, 199,242,335,432,439,497,498,536). Trotz unterschiedlicher Meinungen über den Wert der Magensekretionsanalyse besteht aber in zunehmendem Maße Übereinstimmung darin, daß nur quantitative Bestimmungsmethoden mit standardisierter maximaler Stimulation zu reproduzierbaren Ergebnissen führen (277,278,291,378,414).

Das auch heute noch des öfteren anzutreffende Durcheinander von veralteten, unzulänglichen Methoden, welche selbst in Kliniken mit modernen Laboratorien noch Anwendung finden, muß einer einheitlichen, standardisierten, technischen Durchführung und Beurteilung Platz machen. Nur so sind Ergebnisse zu erhalten, die Vergleiche zulassen (124,277,278,291,378). Auch in der Nomenklatur bezüglich der Resultate von Sekretionsanalysen bestehen Unstimmigkeiten. Es empfiehlt sich, die international angewandten Begriffe des anglo-amerikanischen Sprachbereiches der Einfachheit halber zu übernehmen, um die auf dem Gebiet der Magensekretionsdiagnostik ohnehin herrschende Sprach- und Methodenunsicherheit nicht weiter zu verstärken.

So ist es richtig, hinsichtlich der HCl-Menge von Hyper-, Normo-, Hypo- oder Achlorhydrie zu sprechen, hinsichtlich des Totalvolumens von Hyper-, Normo-, Hyposekretion oder Achylie. Die Begriffe der Hyper-, Norm-, Sub-, Anacidität beschreiben die HCl-Konzentration (278,422). Weiterhin kann die HCl-Sekretion als Wasserstoffionenkonzentration (pH), als HCl-Konzentration einer Magensaftprobe zu einem bestimmten Zeitpunkt (mVal/l) oder besser als HCl-Menge bzw. Acid-Output, der Konzentration eines bekannten Volumens in einer bestimmten Zeiteinheit (mVal/h), ausgedrückt werden (277).

Im Prinzip bestehen zwei Techniken der Magensaftuntersuchung:

a) Die Konzentrationstechnik

Hierbei werden Magensaftproben in bestimmten Zeitabständen entnommen und darin pH oder/und die HCl-Konzentration bestimmt. Die sezernierte Gesamtmenge in einer bestimmten Zeit wird nicht gemessen. Diese Technik ist relativ einfach, sie fand in früheren Jahren häufig Anwendung (siehe Tabelle 10). Sie wurde von Baron 1963 weiterentwickelt zur Output-Technik (26).

b) Output-Technik

Sie kommt dem Ideal möglichst allen und möglichst unvermischten Magensaft zu sammeln, näher. Dadurch ist die Technik aufwendiger, der Aussagekraft kommt mehr Bedeutung zu. Es wird versucht, möglichst allen Magensaft zu aspirieren, wobei Volumen und Konzentration bestimmt werden. Volumen mit Konzentration multipliziert ergibt die HCl-Menge oder den Output an HCl pro Zeiteinheit. Die Konzentrationsbestimmung ist genau, während das Volumen immer zu klein ist. Um reproduzierbare Werte zu erhalten, muß daher der Technik der Saftgewinnung besondere Aufmerksamkeit zuteil werden (147,378). Diese Output-Technik hat sich dank der größeren Aussagekraft durchgesetzt (277,448).

c) Wichtige methodische Voraussetzungen und Fehlerquellen bei der quantitativen Magensaftanalyse

Auf die Bedeutung der vollständigen quantitativen Gewinnung des Magensaftes wurde bereits hingewiesen. In der Tat werden alle späteren Interpretationswerte, soweit sie nicht allein die HCl-Konzentration betreffen, durch die Größe des Volumens mitbestimmt. Jeder Meßfehler bei der Volumenbestimmung geht dabei als ein Mehrfaches, durch Multiplikation mit dem Konzentrationswert, in den Output-Wert ein. Neben der Bestimmung des Volumens können weiterhin auch Fehler bei der Messung und Berechnung der Säurekonzentration hinzukommen. Bei der exakten Magensaftgewinnung spielen so banale Dinge wie die richtige Lage der Magensonde, die kontinuierliche Saftaspiration, eine entscheidende Rolle. Auf Grund mehrerer in der eingesehenen Literatur berichteter und auch statistisch ausgewerteter

Ergebnisse über die richtige Platzierung der Magensonde muß für die quantitative Magensaftuntersuchung stets die röntgenologische Kontrolle der Sondenlage gefordert werden (67,147,149,185,277,179,378,398,448). Wenn sich nachgewiesener Maßen in gastroenterologisch ausgerichteten Abteilungen, mit erfahrenem Funktionspersonal, nach Legen der Magensonde, bei intakten Mägen, ohne Röntgenkontrolle bei 28 % bis 52 % der Fälle die Sondenspitze in einer völlig ungeeigneten Lage wiederfand (25,65,71,277,378,442), liegt es auf der Hand, welche Bedeutung Ergebnissen nach blinder Einführung der Magensonde zugemessen werden kann. Die mitunter propagierten Empfehlungen, daß eine Röntgenkontrolle nur nach Magenresektion, bei Hiatushernien, Oesophagusstenosen etc. erforderlich ist, erscheinen ebenso unhaltbar wie die Vorstellung, daß die ersatzweise durchgeführte Kochsalz-Aspirationsprobe die richtige Sondenlage anzugeben vermag (137,202,208,415,417), abgesehen von der erheblichen zusätzlichen Gefährdung des Patienten bei, wie in einigen wenigen Fällen berichtet, versehentlicher Platzierung der Magensonde in einen Bronchus (147,378). Das bedeutet, daß quantitative Sekretionsanalysen ohne röntgenologische Kontrolle der Sondenlage somit als wertlos zu betrachten sind.

Bei der Aspiration des Magensaftes stellt die ständig einzuhaltende Kontinuität der Absaugung den wesentlichsten Störfaktor dar. Nach Kays (274,275) Angaben werden bei einer Absaugung in 5 bis 10 Minuten Intervallen bereits bis 30 %, in 15 Minuten Intervallen sogar bis 75 % Verlust an Magensaft zu verzeichnen sein. Daraus resultiert ein hoher pflegetechnischer Aufwand für die gesamte Testdauer. Zum anderen muß das Funktionspersonal Erfahrung in der Magensaftuntersuchung haben (44,147,378). Anhand von Vergleichswerten ist es abzulehnen, dem Patienten selbst die Aspiration per Hand durchführen zu lassen (siehe Abbildung 7).

Selbst bei optimaler Technik lassen sich somit Fehler in Form zu kleiner Werte für Volumen und Säure nicht vermeiden. Bei intaktem Magen muß als Verlust mit ca. 10 bis 15 % des Magensekretes gerechnet werden, das sich während der Aspiration durch den Pylorus

ins Duodenum entleert (202,410). Als weitere, nach Ottenjann (nicht unerheblich bezeichnete Fehlerquelle) wird die Neutralisation sezernierter HCl durch Reflux von Dünndarminhalt angesehen. Die Verhältnisse bei reseziertem Magen ergeben einen Sekretionsverlust von über 10 % bei Resektion mit gastroduodenaler Anastomose (Billroth I) und von über 25 % bei Resektion mit gastrojejunalen Anastomose (Billroth II). Hinzu kommt, daß beim resezierten Magen außer dem größeren Sekretverlust, ohne Zweifel der durch die Anastomose begünstigte vermehrte Reflux von alkalischem Sekret ^{und} der dadurch bedingte Neutralisationseffekt die Säurekonzentration ebenfalls erheblich verfälscht. Leider sind hierüber in der eingesehenen Literatur keine exakten zahlenmäßigen Angaben zu finden. Es muß aber die Frage erlaubt sein, ob es sinnvoll ist, Testwerte von Patienten miteinander zu vergleichen, die z.B. im Falle von Vagotomie mit Pyloroplastik gegenüber Billroth II Resektion, eine durch technische Verfahren nicht beeinflussbare unterschiedliche Fehlerquote beinhalten, die sich bei der Output-Berechnung als 20 % zu kleinem Volumen multipliziert mit dem Faktor einer 10 %-igen zu geringen HCl-Konzentration (geschätzt) niederschlägt.

Obwohl natürlich der Volumenverlust wie auch der refluxbedingte Neutralisationseffekt die größeren Fehlwerte in der Basalsekretion darstellen und bei der stimulierten Sekretion nicht mehr so deutlich ins Gewicht fallen, könnte es sich beim postoperativ durchgeführten Insulin-Test wiederum durchaus um eine zu berücksichtigende Größe handeln. Gerade in Grenzfällen, bei Unklarheit ob noch die Bezeichnung komplette Vagotomie zutrifft oder nicht, handelt es sich ja nicht um extreme Sekretionswerte, sondern um nur geringgradig erhöhte Basalsekretionswerte. Weiterhin ist diese Fehlergröße in allen Interpretationskriterien vorhanden, die BAO als Bezugswert benutzen.

Die Bestimmung der Magensaftacidität durch Neutralisation mittels Natronlauge ist seit Einführung der damit zusammenhängenden Begriffsbildungen wie freie Säure, gebundene Säure und Gesamtsäure, wiederholt Objekt der Kritik gewesen (51). Diese hauptsächlich in

früheren Arbeiten benutzten Begriffe gehen auf Michaelis und dessen willkürlich gewählte zwei Titrationspunkte zurück. So wurde noch lange mit zwei Indikatoren auf zwei Umschlagspunkte (Töpfers-Reagenz = Methylorange, pH: 2,8 bis 3,5; Phenolphthalein, pH 8,0 bis 9,0) titriert. Nach unseren heutigen Erkenntnissen ist diese Einteilung willkürlich, diagnostisch bedeutungslos und entbehrt jeglicher physikochemischen Grundlage (399). Titriert man reinen Magensaft, der bei einem Magengesunden nach Stimulation gewonnen wurde mit Natronlauge, so erhält man die Titrationskurve einer starken Säure (442). Die ehemals übliche Unterscheidung zwischen freier und gebundener Salzsäure ist somit nicht gerechtfertigt und daher abzulehnen (76,279,373,398,441,442). Da, wie aus Tabelle 10 zu ersehen ist, auch nach 1970 international noch einige Autoren weiterhin mit der sogenannten freien Säure arbeiten und Indikatoren wie Töpfers-Reagenz/Phenolphthalein vorziehen (23,436), sind Anwendung und Vergleich derartiger Interpretationskriterien mit heutigen Ergebnissen, deren Säureanteil auf Neutralpunkt oder BlutpH bezogen ist, nicht ganz problemlos. Auch Ergebnisse, bezogen auf den alten Begriff der Gesamtsäure, sind auf heutige Größen nicht ohne Einschränkung, wegen des Phenolphthaleins als Indikator mit Umschlagpunkt pH 8,0 bis 9,0, übertragbar. Der Farbumschlag ist ohne exakten Vergleich mit einer Indikatorlösung von definiertem pH, beziehungsweise pH-Meter und Glaselektrode gegenüber, ungenau. So sollen bei Verwendung von Phenolphthalein als Indikator Bestimmungsfehler bis zu 12 mVal/l auftreten können (442). Bei Verwendung einer pH-Meßkette wird der mögliche Fehler mit plus minus 0,1 pH angegeben (429). Benützt man zusätzlich eine mathematische Tabelle zur Bestimmung der Acidität, entfallen auch noch mögliche Titrationsfehler, die um so größer werden, je kleiner die zu titrierenden Magensaftvolumina und die Wasserstoffionenkonzentration werden (372,373,429).

4.) Warum gibt es so viele unterschiedliche Auffassungen zur optimalen Insulindosis?

a) Die Schwierigkeiten exakt eine maximale Säuresekretion zu bewirken

Die Vielzahl der angewandten unterschiedlichen Insulin-Dosen bei der Durchführung des Hollander-Testes, wie es sich anhand der eingesehenen Literatur im Zeitraum der letzten 30 Jahre darstellt, gibt deutlich Auskunft über die große Unsicherheit der Anwender in dieser Frage. Wie anhand einer Zusammenstellung über bisher angewandte Insulin-Dosen (siehe Tabelle 2,3,4) zu ersehen ist, kann in diesem Punkt von einem Standard-Test, was die technische Durchführung angeht - hierunter fällt als ein wesentlicher Gesichtspunkt unter anderem die zu fordernde einheitliche Dosis - bis heute nicht gesprochen werden. Die Unsicherheit in der Bewertung der anzuwendenden Insulin-Dosis, zum Zwecke einer maximalen Stimulation der kephalen Phase der Säuresekretion, hängt, wie im folgenden Abschnitt dargestellt, mit dem komplexen Geschehen der Magensaftsekretion zusammen. Nur so ist auch zu erklären, daß mehrfach von den-selben Autoren zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedliche Insulin-Dosen verabreicht wurden (siehe Tabelle 2,3,4). Bereits bei der Einführung des Insulin-Testes im Jahre 1946 als postoperative Vagotomiekontrolle (232) war der physiologische Mechanismus der vagalen Stimulation der Säuresekretion schon mehrfach beschrieben worden (52, 253, 269, 323, 446). So war bekannt, daß das Insulin nicht wie beispielsweise das Histamin oder später das Gastrin, in direkter Weise die Magensaftsekretion beeinflusst, sondern erst über den Umweg einer insulinbedingten Hypoglykämie im Blut, als eigentlicher zentraler Stimulus (254, 299). Schon für Hollander war die Insulin-Dosis nicht isoliert zu betrachten, sondern immer in Verbindung mit dem von ihm empirisch bei 50 mg% Blutzuckerkonzentration festgesetzten Hypoglykämiewert (232, 233). Die Insulin-Dosis selbst war damit eigentlich fast zweitrangig. Um diese Blutzuckersenkung als Mindestgröße für einen gültigen Test möglichst sicher zu erreichen, wurde

bereits 1948 von Hollander die Erhöhung der Standard-Dosis auf 20 IE vorgenommen (233). Diese Dosis wurde von vielen Untersuchern direkt übernommen, sie findet Anwendung bis in die jüngste Zeit (17,44,86,96,162,166,247,275,340,447,460). Neben dieser Standard-Dosis wurden im Laufe der Jahre verschiedene, geringere feste Dosen, im Bereich von 10 bis 19 IE, meist willkürlich, ohne ausführliche Begründung oder ausführliche, vergleichbare Voruntersuchungen, zum Teil auch allein wegen der geringer beobachteten Nebenwirkungen, vorgestellt (23,124,187,344,447,472). Nicht wenige dieser Autoren, aus welchen Gründen auch immer sie eine Dosis - Reduktion für geeigneter halten, geben an Stelle eines zahlenmäßigen festgesetzten Wertes, unklare Dosisempfehlungen in einem Größenbereich mit 3 bis 5 IE Insulinvariationsbreite. Wenn z. B. von Waddel (512) ein Dosisbereich von 12 bis höchstens 15, von Bank (23) von 15 bis 20 und von Duthie (124) von 16 bis 20 IE Insulin als feste Dosis publiziert werden, erscheint dies nicht ganz verständlich, da offen bleibt wann beispielsweise aus dem vorgegebenen Dosisangebot die geringste, wann die höchste zugestandene Insulin-Dosis anzuwenden ist. Eine deutliche Zäsur gegenüber dem Hollander'schen Verständnis der maximalen Sekretionsantwort, nach Gabe einer festen Dosis, ergaben erste, auf das Körpergewicht bezogene, dosisabhängige Sekretionsstudien im Tierversuch. So berichtete 1964 Hirschowitz (223) bei Magenfistel-Hunden über eine zunehmende Abnahme der Säuresekretion bei Dosiserhöhung von 0,15 IE auf 0,9 IE/kg Körpergewicht. Auch Cooke (82) legte Ergebnisse mit Magenfistel-Hunden vor, wonach innerhalb eines Dosisbereiches von 0,1 bis 1,0 IE der Wert von 0,5 IE/kg KG den höchsten Säureausstoß bewirkte. Stenning und Isenberg (478) überprüften diese Dosisabhängigkeit an Katzen mit Magenfisteln im Bereich von 0,03 bis 1,0 IE/kg KG. Der höchste PAO-Wert während 15 Minuten wurde bei Gabe von 0,25 IE Insulin/kg KG intravenös gesehen (478). Ähnliche Ergebnisse bei Hunden mit Pawlow-Pouches bestätigten Spencer und Grossmann (462). Bei Verabreichung von Insulindosen von 0,06 bis 1,0 IE/kg KG beobachteten sie, daß die Größe wie auch die zeitliche Dauer des PAO-Wertes, sowohl von der Insulin-

Dosis, wie auch vom Ausmaß der Hypoglykämie abhängig waren (462). Der Zusammenhang von Insulin-Dosis und Größe der Sekretionsantwort war damit aufgezeigt, auch wenn die Ergebnisse der Tierstudien auf Grund verschiedener Untersuchungsparameter mit unterschiedlichem Aussagewert, nicht direkt auf den Menschen übertragbar waren (69, 82,94,97,110,223,454).

Vom Jahre 1969 an wurden, in Anbetracht der allgemeinen Verwirrung und Unsicherheit hinsichtlich der Dosis-Problematik, von mehreren Arbeitsgruppen erstmalig ausführliche Sekretionsstudien am menschlichen Magen vorgelegt, die die Beziehung Dosis - Säuresekretion exakt darstellten. Die Prüfung erfolgte sowohl bei magengesunden Personen, bei Ulcuspatienten, sowie postoperativ nach inkompletter Vagotomie. So berichtete Baron (29,31) ausführlich über 14 Insulin-Tests, nacheinander durchgeführt bei einer gesunden Person, wobei das Insulin in 9 verschieden großen Einzeldosen von 0,01 bis 0,4 IE/kg Körpergewicht intravenös verabreicht wurde. Unter anderem zeigte dabei Baron erstmals die geringste Insulin-Dosis (0,03 IE/kg KG), die bei dieser Person eine gerade noch meßbare Säureantwort bewirkte, bei einem Blutzuckerabfall auf 36 mg %. Die kleinste in dieser Studie verabreichte Insulin-Dosis von 0,01 IE/kg KG bewirkte einen Blutzuckerabfall auf 58 mg %, ohne meßbaren Nachweis einer Zunahme der Säuresekretion. Der gleiche Autor beschrieb an anderer Stelle bei 8 Patienten mit Ulcus-Duodeni einen deutlich höheren PAO-Wert nach Gabe einer Insulin-Dosis von 0,2 IE/kg KG intravenös, gegenüber 0,1 IE. Kein bemerkenswerter Unterschied in der Säuresekretion war zwischen den Dosen 0,2 und 0,4 festzustellen (30). Selbst nach nochmaliger Durchführung dieser Untersuchung an einem vergrößerten Testkollektiv von 14 Ulcus-Duodeni-Patienten wurden die ersten Beobachtungen bestätigt. Der PAO-Wert nach 0,2 IE/kg KG blieb gegenüber der Dosis von 0,4 IE/kg KG nur unbedeutend verändert. Zu diesem Ergebnis gelangte auch Isenberg (250), der nach Anwendung unterschiedlich hoher Insulin-Dosen, von 0,025 bis 0,4 IE/kg KG bei 5 Magengesunden Personen, den höchsten PAO-Wert nach 0,2 IE/kg KG beobachtete. Auf Grund dieser Beobachtungen empfahl Baron (30) im Jahre 1969 daher den Wert von 0,2 IE/kg KG als optimale Insulin-

Dosis. Ab 1970 lagen dann zunehmend auch Ergebnisse nach durchgeführter Vagotomie vor. Isenberg und Mitarbeiter (251) berichteten so über postoperativ durchgeführte Studien mit Insulin-Dosen im Bereich von 0,025 bis 0,4 IE. Dabei konnten sie zeigen, daß diese Parameter auch für operierte Patienten mit inkompletter Vagotomie zutrafen (251). Ähnliche Beobachtungen teilten 1971 Baron und Cowley (33) mit. So sei nach der Dosis von 0,2 IE/kg KG bei 11 operierten Patienten eine deutliche PAO-Erhöhung gegenüber der Dosis von 0,1 IE feststellbar gewesen. Bei weiteren 12 Patienten lag der Wert der Gipfelsekretion nach 0,2 IE/kg KG auch deutlich höher als nach Gabe von 0,4 IE/kg KG. Unterschiedlich beantwortete Kronborg (307,309) die Frage nach der am ehesten anzuwendenden Insulin-Dosis. 1970 empfahl er 0,4 IE/kg KG, vor wie auch nach Vagotomie, als geeignete Dosis (307). Wegen möglicher, gefährlicher Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer extrem tiefen Blutzuckersenkung reduzierte er dann die Dosis auf 0,2 IE und bezeichnete sie bei annähernd gleich großer Säuresekretion als "optimale Dosis" (309). Demgegenüber fanden 1973 Davies (91) und Mitarbeiter eine weitere optimale Dosis von 0,125 IE/kg KG. Bei Sekretionsstudien mit den Insulin-Dosen von 0,1 und 0,125 bis 0,2 IE bei 20 Personen zeigten sie, daß bei der Dosis von 0,125 IE/kg KG annähernd große Säuresekretionswerte wie nach 0,2 IE erreicht wurden. Wegen der geringeren Nebenwirkungen wurde von dieser Arbeitsgruppe daher die kleinere Dosis schließlich vorgezogen.

b) Die Bedeutung, Voraussetzung und Gefährlichkeit einer ausreichenden Hypoglykämie

Aus den vorangegangenen Abschnitten der Dosisproblematik, wie auch aus der Bewertung des Blutzuckerverlaufes, was beides nicht isoliert voneinander betrachtet werden kann, ergeben sich aus heutiger Sicht folgende Zusammenhänge. Bei der klinischen Anwendung des Insulin-Testes geht man heute davon aus, daß die maximale, vagale Stimulation nicht bei irgend einem willkürlich gewählten Blutzuckerwert einsetzt, sondern daß ein genau umschriebener Hypoglykämiebereich, z. B. von 15 bis 25 mg% nach Baron, erreicht werden muß (siehe

Tabelle 7). Wird dieser Bereich nicht erreicht, betrachtet man die Stimulation nur als submaximal. Wird er jedoch unterschritten, bewirkt die gleichzeitig damit einsetzende Sekretionshemmung ein falsches Ergebnis, im Sinne einer falsch-negativen Sekretionsantwort. Insulin und Blutzucker weisen eine reziproke Dosis-Wirkungsbeziehung auf. Im Gegensatz zu Pentagastrin und Histamin gibt es daher keine vergleichbare maximale Dosis, beim Insulin wäre der geeignete Ausdruck, von der optimalen Dosis zu sprechen.

Das Vorhaben aber den Blutzucker bei jeder Testperson möglichst genau in den geforderten Bereich zu senken, ist sehr schwierig und hängt selbst bei einem Kollektiv mit gleichen Nüchternblutzucker-Ausgangswerten von mehreren Faktoren ab. Einmal spielt ohne Zweifel dabei die jeweilige Höhe des Nüchternblutzuckers eine Rolle. Selbst wenn man davon ausgeht, daß bei Nichtdiabetikern und endokrinologisch unauffälligen Patienten der Nüchternblutzucker nach 12 Stunden Fasten zu über 90 % im Bereich zwischen 60 und 80 mg% anzutreffen ist (319), so sollte dennoch immer eine Blutglucose-Bestimmung vor Stimulation durchgeführt werden, um den exakten Wert zu wissen. Dies ist anhand der eingesehenen Literatur keineswegs üblich. Zum anderen muß die individuell unterschiedliche blutzuckersenkende Wirkung gleicher Insulin-Dosen berücksichtigt werden (siehe Abbildung 9). Selbst bei einem auf Grund des gleichen Nüchternblutzucker-Wertes ausgewählten Personenkreises würde die gleiche körperlsgewichtsbezogene Insulin-Dosis eine deutliche Streuung der Blutzuckerwerte zu jeweils gleichen Zeitpunkten aufzeigen.

Neben Unterschieden in der jeweiligen Körperkonstitution (Fett/Muskulaturanteil), trotz gleichen Körpergewichtes, liegt dies begründet in dem komplexen Wirkungsgeschehen des intermediären Stoffwechsels. Die regulatorischen und gegenregulatorischen Mechanismen, so z. B. auch der jeweilige Einfluß der kontrainsulinären Hormone, üben unter den einzelnen Individuen, sowie bei ein und dem gleichen Individuum zu verschiedenen Zeiten, unterschiedlich große wechselseitige und niemals konstante vorherberechenbare Einflüsse (319) aus. Daher ist eine exakte Blutzuckerlaufskontrolle mit ausreichenden zeitlichen Meßwerten eine

wichtige Voraussetzung für ein richtiges Testergebnis. Die alleinige Berücksichtigung dieser komplexen Vorgänge durch die Anwendung einer pro Kilogramm Körpergewicht bezogenen Dosis hat daran nur wenig bewirkt. Die einzige Möglichkeit hinsichtlich der Wertigkeit eines Ergebnisses Fehler zu eliminieren, besteht in der exakten Kontrolle der Blutzuckerverlaufs-Kurve. Hierbei sind vor allem über den Zeitraum des größten Blutzuckerabfalles die laborchemischen Blutzucker-Bestimmungen in möglichst kleinen Zeitintervallen, z. B. 5-minütig, von großer Bedeutung (149,239).

c) Welche Bedeutung kommt heute exakten Werten über den Hypoglykämie-Sollbereich zu?

Die Ansichten über den zu erreichenden Hypoglykämie-Bereich sind bei den einzelnen Autoren sehr verschieden (siehe Tabelle 7). Dabei ist neben dem rein numerischen Wert vor allem die Kenntnis der klinisch-chemischen Blutzucker-Bestimmungsmethode von großer Bedeutung. Alle in der Labordiagnostik bekannten Nachweisverfahren sind für den Bereich extremer Hypoglykämie unter 40 mg% mit Einschränkungen behaftet. Bei allen mittels Reduktionsverfahren gemessenen Blutzucker-Werten bis in die 60'er Jahre hinein sind hinsichtlich der Genauigkeit der tatsächlichen Blutzuckerkonzentration große Bedenken anzumelden. Die Reduktionsverfahren sind nicht Glucose spezifisch, d. h., sie messen die Summe aller reduzierenden Substanzen (315). Bei der weitverbreiteten Reduktion von Ferrizyankalium ist zu beachten, daß die Reduktions-Werte der Methode nicht linear ansteigen, sondern eine Parabel bilden. Werte über 340 mg% und besonders für den Insulin-Test wichtig, unter 50 mg% sind daher großen Schwankungen unterworfen (513). Gerade aber in diesem letzten Bereich soll exakt entschieden werden, ob ein Test gültig ist oder nicht (232,233).

Die enzymatischen Blutzucker-Bestimmungsmethoden sind hinsichtlich Präzision, Spezifität und Empfindlichkeit deutlich überlegen (315, 513,524). Im normoglykämischen Bereich liegen die enzymatischen

Bestimmungsmethoden ca. 10 bis 15 % unter den Reduktionsmethoden (513). Wie es sich im hypoglykämischen Bereich verhält ist nicht bekannt. Selbst die GOD-Perid-Methode, die im normo-bis hypoglykämischen Bereich sehr gute Übereinstimmung mit der Hexokinase-methode zeigt, ist im hypoglykämischen Bereich mit Einschränkungen behaftet. Unterhalb von Werten um 1,1 mmol/l (25 mg%) ist die Methode nicht mehr linear (315). Allein die Hexokinase-methode erlaubt auf Grund der hohen Empfindlichkeit eine reproduzierbare Bestimmung von Blutzucker-Werten bis hinab zu 0,55 mmol/l (10 mg%). Dadurch eignet sie sich ausschließlich für Verlaufskontrollen in hypoglykämischen Situationen (315). Die Beurteilung der Hypoglykämie-Sollwerte verschiedener Autoren, sowie Angaben über eine Sekretionshemmung, sind somit nur möglich bei Kenntnis der Blutzucker-Bestimmungsmethode.

Wie im Hauptteil dieser Arbeit dargestellt, wird diesen speziellen Gesichtspunkten nur wenig Beachtung geschenkt. Dies betrifft einmal die kontinuierliche Blutzucker-Verlaufskontrolle, desweiteren Angaben und Mitteilungen über Blutzucker-Bestimmungsmethoden. Die Gesamtheit der Testaussage ist bei unexakter Arbeitsweise somit insgesamt in Frage zu stellen.

5.) Was soll die Unzahl von Interpretationskriterien, worin unterscheiden sie sich?

Einzelkriterien

Grundlage aller vorgeschlagenen Interpretationsmöglichkeiten (siehe Tabelle 10) ist die Feststellung, daß eine Säureantwort des Magens auf definierte Insulinhypoglykämie vagalen Ursprunges ist. Allen Interpretationskriterien ist dabei gemeinsam, daß mit ihnen entschieden werden soll, ob eine Säureantwort des Magens auftritt oder nicht, wie groß diese Antwort ist und zu welchem Zeitpunkt nach Insulingabe sie auftritt. Um diese Entscheidung treffen zu können, greifen alle Kriterien aus der Sekretionskinetik (Verhalten der Magensaftsekretion in Beziehung zum zeitlichen Ablauf des Testes) mehr

oder weniger punktuelle Werte heraus. Die Unterschiede der einzelnen Kriterien bestehen in folgenden Faktoren (159):

- a) In der Wahl des Parameters
- b) Im Bewertungsprinzip
- c) Im Schwellenwert
- d) Im Zeitpunkt der Säureantwort

a) Als Parameter hinsichtlich der Beurteilung der Magensaftsekretion sind je nach Kriterium Säurekonzentration, Magensaftvolumen oder beide zusammen anzutreffen. Je nach angewandtem Parameter können verschiedene methodisch bedingte Fehlermöglichkeiten das Ergebnis beeinflussen (siehe Kap. IV, 1). In der quantitativen Magensekretionsanalyse wird einhellig die Gesamtsäuremenge pro Zeiteinheit, bekannt als Acid-Output, gegenüber anderen Größen in der Aussagekraft vorgezogen (26,448). Unverständlich muß in diesem Zusammenhang daher bei der häufig angetroffenen weiteren Anwendung des Hollanderkriteriums, bzw. bei der neuen Entwicklung eines Kriteriums von Hafter, (185) das Hervorheben allein der Säurekonzentration als wesentlicher Bewertungsmaßstab erscheinen. Hierbei handelt es sich um einen Widerspruch gegenüber den Befürwortern der modernen quantitativen Sekretionsanalyse. Letztere sprechen nur dann von reproduzierbaren Ergebnissen bei Anwendung strikt quantitativer Gewinnungsmethoden (279,378,398). Hierbei geht es nicht nur um die Bestimmung der HCl-Konzentration, sondern vor allem um die diagnostisch wichtiger zu beurteilende pro Zeiteinheit sezernierte Säuremenge (26,448,464). Das Nichtbeachten dieses diagnostisch aussagefähigeren Parameters und statt dessen der Vorzug der Säurekonzentration scheint gerade bei der häufig geforderten Empfindlichkeit von Interpretationskriterien nicht ganz verständlich. In diesem Sinne müssen auch Aussagen gedeutet werden, wonach bei Anwendung von Mehrfachkriterien sich häufig das ursprüngliche Hollanderkriterium als besonders empfindlich zeigen soll (86,143,159,344). Noch unverständlicher ist die Beurteilung allein anhand des Magensaftvolumens (512). Die Berechnung des Acid-Output Wertes hingegen ergibt repräsentative Werte, die

auch ohne Verwendung von Interpretationskriterien, Aussagen wie Vergleiche verschiedener Stimulationstests unter-einander zulassen (292). Neben dem reinen numerischen Output-Wert läßt sich durch ihn auch das Ausmaß der Säurereduktion darstellen, was in neuerer Zeit als wesentlich angesehen wird.

- b) Die Bewertung erfolgt in aller Regel nach zwei verschiedenen Prinzipien. So wird einmal für die Entscheidung über insulinpositives Verhalten ein definierter Anstieg der stimulierten Sekretion gegenüber der basalen Sekretion benutzt (z. B. $MAO > BAO + 1$; $MAC > BAC + 20$), zum anderen besteht ein Festwert als Bewertungsgrundlage für die stimulierte Sekretion (z. B. $MAO > 1$; $pH_{stim} > 2,0$). Alle Kriterien, die sich in ihrer Aussage auf einen unterschiedlich hohen Vergleichswert zur Basalsekretion beziehen, müssen hinsichtlich Genauigkeit an der Bedeutung der Basalsekretion gemessen werden können. Gerade aber die Basalsekretion wird auch in neueren Mitteilungen, was ihre Ergebnisse in Zuverlässigkeit und Aussagewert angeht, von vielen Autoren unterschiedlich beurteilt. Dragstedt (121) selbst will den Insulintest durch die alleinige Basalsekretionsmessung ersetzt wissen, da er ihr genügend Aussagewert zumißt. Koelsch (295) und Kahl (268) stimmen für eine 12-stündliche, nächtliche Basalsekretionsmessung, angeblich sollen nur in dieser langen Zeitspanne sich ausreichend genaue Ergebnisse ermitteln lassen. Nach den Aussagen Stulzers (482) wiederum ist der 1-stündigen Basalsekretionsmessung keinerlei diagnostischer Wert zuzumessen. Wie unterschiedlich Basalsekretionswerte sich darstellen, wurde von Feifel (147) an der erheblichen Streuung von Ergebnissen mit magengesunden Personen bei Testwiederholung gezeigt. Bei ein und derselben Person ließ sich ein deutlicher Gewöhnungseffekt mit abnehmenden Sekretionswerten feststellen, der bei mehrmaliger Wiederholung der Untersuchung auftrat (36, 140, 147, 349). Nach Barons (36) Angaben handelt es sich bei den Routineuntersuchungen vorwiegend um Erstuntersuchungen, ein unterschiedlich hoher psychischer Faktor wird die

erhaltenen Basalsekretionswerte daher immer verfälschen. Abweichungen der Basalsekretionswerte bis über 50 %, im Extremfall bis nahezu 100 % wurden bei Kontrolluntersuchungen schon beschrieben (483, 490, siehe Tab. 17). Nicht wenige Untersucher billigen der Basalsekretion daher heute nur noch geringe Bedeutung und wenig diagnostischen Wert zu (36,140,147,170,483). Die gleiche Skepsis erscheint daher auch angebracht bei all den Kriterien, die als Bezugspunkt Werte der basalen Sekretionsphase beinhalten (143). Von den in Tabelle 10 aufgeführten quantitativen Kriterien betrifft dies die überwiegende Mehrzahl.

- c) Die für ein jeweiliges Kriterium geforderten Schwellenwerte sind empirisch gefunden und unterscheiden sich, was die Parameterauswahl angeht, sowohl in der Benennung (z. B. ml/h bei Volumen oder mVal/l in 15 min bei MAC) wie auch in der zahlenmäßigen Größe bei Anwendung gleicher Parameter (z. B. $MAO > BAO + 1$ oder $MAO > BAO + 2$). Auch bei Kriterien mit einem genau bezeichneten Festwert als Bewertungsgrundlage ist Kritik angezeigt, wegen der willkürlichen und beim Vergleich unterschiedlicher Autoren hinsichtlich des Schwellenwertes sich widersprechender Größenangaben. Bei Bachrach (17) wird der Insulin-Test positiv, wenn $BAO > 2$ mVal/h, bei Stampien (473) hingegen bereits viel früher, wenn $BAO > 0,25$ mVal/h wird. Hafter (185) hält sich in der Mitte mit $BAO > 1,0$ mVal/h. Für die stimulierte Sekretion wird für Bachrach (19) 1967 die Testantwort positiv bei $MAO > 1$ mVal/h. Der Vergleich mit dem Kriterium der Basalsekretion des gleichen Autors von Jahre 1962, mit $BAO > 2$ mVal/h, zeigt deutlich die Unsinnigkeit derartiger Maßstäbe. Die Liste dieser Ungereimtheiten und sich zum Teil widersprechenden Angaben ließe sich fortsetzen. Es liegt auf der Hand, welcher Wert den in der Literatur anzutreffenden Statistiken mit prozentualer Aufgliederung in komplette und inkomplette Vagotomie und den daraus weitergehenden Überlegungen zuzumessen ist. Eine Bewertung unterschiedlicher physikalischer Meßgrößen und Vergleiche über ihre verschiedene Empfindlichkeit hinsichtlich der Testaussage sind so nicht möglich.

d) Während es sich einmal um rein quantitative Unterscheidungen der einzelnen Kriterien handelt, ist zudem die Bewertung des zeitlichen Auftretens im Sekretionsgeschehen durch die höchste Säureantwort möglich (Tabelle 10 Spalte B). Unterschiedliche, willkürlich festgesetzte Zeitphasen sind hierbei für die Begriffe der frühen bzw. späten Sekretionsantwort zu finden. Während Ross (447) eine positive Testantwort innerhalb der ersten 45 Minuten nach Insulingabe als "early response" bezeichnete, erweiterte Bell (43,44) diese Phase auf 1 Stunde, Abernathy (1,2) auf 75 Minuten. Stempien (472,473) betrachtete bei einer Test-Gesamtdauer von 6-Stunden die positive Antwort innerhalb der ersten 2 Stunden nach Insulingabe als "early" die später auftretende als "late". Ross (447) und Bell (43,44) legten dabei das ursprüngliche Hollander-Kriterium zugrunde, Stempien (472) entwickelte ein eigenes (siehe Tabelle 10). Die allgemeine Verwirrung um die Begriffe "early" und "late" wird komplett, wenn einige Autoren damit nicht nur das zeitliche Verhalten einer Sekretionsantwort nach Stimulation, sondern auch den frühen oder späten postoperativen Testzeitpunkt darunter verstehen, offensichtlich in Verwechslung mit den auch gebräuchlichen "immediate" und "delayed" Begriffen (144).

Mehrfachkriterien

Völlig unübersichtlich wird das Geschehen bei Durchsicht der Mehrfachkriterien. Anfänglich als neue Möglichkeit einer objektiveren Beurteilung der Sekretionsverhältnisse vorgestellt, kann dieser Auffassung aber auf Grund der erheblichen Einwände, wie bereits bei der Diskussion der Einzelkriterien erwähnt, nicht zugestimmt werden. So wird ein Ergebnis nicht sicherer bei Ausweitung der Prüfkriterien, wenn letztere allesamt empirisch begründet sind. Methodische Fehler werden außerdem nicht geringer, sondern erfahren eher eine Zunahme. Vergleiche der Ergebnisse mehrerer Untersuchungsreihen unterschiedlicher Arbeitsgruppen sind, wie bereits erwähnt, bei Anwendung eines Kriteriums infolge unterschiedlicher methodischer Faktoren (Kollektiv,

OP-Verfahren, Testzeitpunkt, Insulin-Dosis) sehr schwierig. Es liegt auf der Hand, daß bei Anwendung von Mehrfachkriterien dies je nach Kriterienzahl und -kombination unmöglich wird. Ein weiterer wesentlicher Faktor besteht in der Unübersichtlichkeit des Testverfahrens bei Anwendung mehrerer Kriterien, spätestens hier kann von einem "Routinetest" keine Rede mehr sein (siehe Tabelle 11).

6.) Welchen diagnostischen Wert besitzt der Insulin-Test

Das Hauptmanko für jeden Untersucher hinsichtlich der diagnostischen Folgerungen erweist sich bereits bei der Auswertung der Sekretionswerte. Die Palette der Möglichkeiten für eine "richtige" Kriterienauswahl bei inzwischen 16 vorliegenden mehrfach zu unterteilenden Einzelkriterien, 4 Testkombinationen (präop./postop.) und 14 in der Literatur vorgefundenen unterschiedlichen Mehrfachkriterien (bestehend aus 2 bis 6 verschiedenen Einzelkriterien) wird aus Tabelle 10 und 11 ersichtlich. Dies allein ist Kritikern ein wesentliches Argument, den Aussagewert des Insulintestes insgesamt in Frage zu stellen, abgesehen von weiteren berechtigten Bedenken, so bei der Vorstellung dieser Untersuchungsmethode in der Literatur als "Routine- oder Standard- Test" (121,477). Einen weiteren Stein des Anstoßes stellen die durch die Vielzahl der vorhandenen Testkriterien folglich entstehenden chiffrierten Testergebnisse dar, die eher verwirren als verdeutlichen. Es ist für ein analytisches Verfahren heutzutage nicht verständlich, wie z. B. im Falle des Insulin-Testergebnisses durch die Zuhilfenahme von empirischen Bewertungskriterien - wie deren bewußte Beibehaltung und sogar noch ständige Weiterentwicklung belegt - exaktere Resultate bewirkt werden sollen, als es allein die errechneten numerischen Zahlenwerte der gemessenen Sekretionsparameter zutun vermögen. Grossmann (180) traf diesbezüglich 1972 die Feststellung, daß naturwissenschaftliche Messungen am genauesten bezeichnet werden durch den errechneten, numerischen Wert. Dies ist zudem allgemein üblich bei allen quanti-

tativen Bestimmungsmethoden und keineswegs nur in der gesamten modernen Labormedizin (21,46,72,189,213,373428,441,442,504,524). So ist es umgekehrt nicht nur unüblich, sondern würde außerdem einen Rückschritt darstellen, da weit weniger informativ, ersetzte man z. B. bei der Blutzuckerbestimmung den genauen, errechneten Wert durch eine positiv-negativ Antwort. Auch das Bestreben größere Aussagekraft und Genauigkeit zu erreichen, bei Einsatz von Mehrfachkriterien mit positiv-negativ Antworten wäre bei Beibehaltung des Blutzuckerbeispiels Unsinn.

Präoperativ durchgeführt, liefert der Insulintest nur einen Befund und im besten Falle, d. h. bei optimaler technischer Testdurchführung, eine zusätzliche diagnostische Hilfe. Hierbei bietet er gegenüber dem einfacher, kürzer und ungefährlicher durchzuführenden und daher in jüngster Zeit zunehmend häufiger angewandten Pentagastrintest keine zusätzlichen, grundlegenden Informationen. Gerade auch neuere Vorstellungen, wie sie bei der Entwicklung und Vorstellung neuer präoperativer Indikationsschemata sich abzeichnen, konzentrieren sich nicht mehr allein auf die vagale Sekretionsphase, sondern verstehen die Sekretion als Gesamtkomplex mit Unterscheidung in basale und stimulierte Sekretion, gegenüber der postoperativen Säurereduktion (146,210).

Allein aber um postoperativ dem Operateur nach gelungener Vagotomie ein Erfolgserlebnis zu vermitteln, um zum Zeitpunkt der Testdurchführung den angestrebten Therapieerfolg in direkter Weise d. h. im Sinne einer aufgehobenen oder zumindest stark reduzierten Säuresekretion zu dokumentieren, ist die Anwendung des Insulintestes nicht zu vertreten. So kann zwar ein so ermitteltes Ergebnis Aussagen bezüglich des "Qualitätsgrades" des jeweiligen Operateurs zulassen, wie Johnston (261) eindrucksvoll mit einer Statistik der Chirurgischen Universitätsklinik Leeds nachwies, als er Operateure nach ihrem Ausbildungsstand und nach ihrem Klinikstatus anhand der positiven Testantworten verglich. Ein direkter Nutzen im Interesse der Gesundheit des Patienten ergibt sich postoperativ aus

diesen Erkenntnissen jedoch nicht.

In der prä- wie postoperativen Diagnostik des Gastroduodenalulkus bzw. Rezidivulkus sind eine ausführliche Anamnese, der klinische Befund sowie technisch weiterführende Untersuchungen wie Endoskopie, Sonographie, Röntgen und eventuell die Serum-Gastrin-Bestimmung im Serum vorrangiger.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß eine diagnostische Aussage hinsichtlich Gastroduodenalulkus- Rezidivulkus durch den Insulintest größtenteils unmöglich ist. Nach Feifel (151) ist die Indikation zur Magensaftuntersuchung daher auch allein aus diagnostischen Gründen entbehrlich.

7.) Welchen prognostischen Wert besitzt der Insulin-Test?

Die prognostische Bedeutung der Sekretionsuntersuchung des Magensaftes und hierbei speziell des Insulintestes ist heutzutage sehr umstritten (44,85,162,172,258,295,447,505,519,527,528). Dies liegt einmal an den weit sich überlappenden und nicht klar zu unterscheidenden Sekretionsbereichen vom Magengesunden bis hin zum Ulkus-u.Rezidivulkuspatienten (147,216,398), wie bereits ausführlich in Kapitel V,4 dargestellt (siehe auch Tabelle 17,20). Das Hauptproblem stellt das sich nicht zur Deckung zu bringende Verhältnis von positiven Testantworten zu den klinisch vorliegenden subjektiv wie objektiv feststellbaren Symptomen und Befunden dar (siehe Tabelle 16,18,19).

Am ehesten ist noch den Autoren zuzustimmen, die, wenn überhaupt, nur die Langzeitverlaufsbeobachtung für sinnvoll halten, um erste Anzeichen eines Rezidivulkus möglichst früh zu erfassen (172,258,293,294,445,519). Aber auch hier handelt es sich meistens um die Kontrolle des postoperativen numerischen Säurestatus bzw. dessen Zunahme. Die Messung der stimulierten Säuresekretion ist somit nicht unbedingt von der Anwendung des Insulintestes abhängig. Da-

rüberhinaus dürfte auch bei grenzwertigen wie pathologischen Sekretionsbefunden, ohne gleichzeitige klinische Symptomatik, eine erneute chirurgische Konsequenz ausbleiben. Umgekehrt heißt dies, wenn erst die klinische Symptomatik und der Ulkusrezidivnachweis die Indikation für eine nochmalige chirurgische Intervention bedingen, ist es nicht verständlich, daß auf postoperative Sekretionstests und hier insbesondere auf den Insulin-Test aus prognostischen Gründen nicht ganz verzichtet wird. Hinzugefügt werden muß auch, daß die in der Literatur anzutreffenden Langzeitstudien untereinander nur schwer vergleichbar sind, da Mitteilungen mit vergleichbaren Daten (OP-Verfahren, Testdurchführung, Interpretationskriterien, Testzeitpunkte, Kollektivzahlen) in größerem Ausmaß nicht vorliegen. Nicht zuletzt sei darauf hingewiesen, daß es um so schwerer sein muß, wenn nicht gar unmöglich, ein später auftretendes Rezidivgeschwür zu prognostizieren, wenn wie erwähnt, die Diagnose bzw. Differentialdiagnose eines bereits bestehenden Gastroduodenalulkus allein mit Hilfe des Insulintestergebnisses nicht möglich ist.

8.) Warum ist der Insulin-Test für den Patienten so überaus gefährlich?

Grundsätzlich ist in Anbetracht der aufgeführten Todesfälle festzustellen, daß der Insulintest auf Grund der bewußt und in kurzer Zeit herbeigeführten Blutzuckersenkung für den Patienten eine nicht zu unterschätzende Gefährdung darstellt, im Sinne eines gesundheitlichen Risikos. Die in der Literatur diesbezüglich durchgesehenen Mitteilungen sind nicht sehr umfangreich, was nicht verwundert, da erfahrungsgemäß Mißerfolge nur von einer kleinen Anzahl Autoren gleichermaßen veröffentlicht werden. Die Gefahr des Testes stellt dabei nicht das Pharmakon Alt-Insulin ansich dar - direkte Insulin-unverträglichkeiten im Sinne von allergischen Sofortreaktionen können auftreten (369,424), werden aber unter Einschluß des gesamten diabetologischen Fachgebietes als extrem selten bezeichnet (10,365,424) - sondern die von ihm bewirkte Blutzuckersenkung

(10,157,365). Diese Tatsache sollte auch alle Autoren nachdenklich stimmen, die an Stelle des Insulins bei "gefährdeten Personen" die 1968 erstmals von Stempien (473) vorgeschlagene intravenöse Tolbutamid-Gabe empfehlen (295,411). Die zur Gültigkeit des Insulintestes geforderte, ausreichende Hypoglykämie-Schwelle, unabhängig durch welches Pharmakon bewirkt, stellt die Gefährdung dar. Dies gilt im doppelten Sinne bei Anwendung des Tolbutamid, da hier der Test auch auf Patienten ausgedehnt wird, bei denen der Insulintest als zu risikoreich angesehen wird.

a) Wie beeinflusst das Insulin den intermediären Stoffwechsel?

Durch die Wirkungsweise des Insulines wird der Transport von Glucose und verwandten Zuckern durch die Zellmembran gefördert (56, 158). Dieser Prozeß bewirkt eine Steigerung des Gesamtglucoseumsatzes und vermag unter Berücksichtigung des großen Anteiles von vorwiegend betroffenem Muskel - und Fettgewebe an der gesamten Körpermasse den prompten Abfall des Blutzuckers nach Insulingabe zu erklären. Neben einer großen Anzahl weiterer Wirkungsmechanismen auf eine Vielzahl von Stoffwechselregulationen stimuliert Insulin auch den Transport von Aminosäuren und Kalium in die Zelle (365,423). Zum anderen führt die erzeugte Hypoglykämie über Stimulation des ZNS sowohl zu einer vagalen wie auch sympathischen Erregung mit Freisetzung von Insulinantagonisten, wie z. B. Glucagon, Thyroxin, den Katecholaminen Adrenalin und Noradrenalin (10,87,318,409), sowie über die Erregung ^{des} Hypothalamus - Hypophysen - NNR - Systemes zur Freisetzung von CRF, ACTH und hierdurch schließlich von Cortisol (10,93,288,440). Eine vermehrte ACTH-Freisetzung wie auch ein Plasma-Cortisol-Anstieg im Blut als "Streß-Faktor" sind den Endokrinologen schon länger bekannt (218,288,440).

Der Mechanismus der Insulinwirkung auf molekularer Ebene ist im einzelnen auch heute noch nicht vollständig geklärt. Man nimmt an, daß die metabolischen Effekte von Insulin durch die Beeinflussung

von spezifischen, in der Plasmamembran lokalisierten Rezeptoren entstehen (10,158,365,424).

b) Wie reguliert sich der Blutzuckerspiegel?

Die Aufrechterhaltung eines normalen Blutzuckerspiegels gehört zu den lebenserhaltenden Regulationen des tierischen und menschlichen Organismus (157,158,424,521). Wichtige Organsysteme wie z. B. Nervenzellen, Nierenmark und Erythrocyten, um nur einige zu nennen, sind überwiegend auf Glucose als Nahrungsstoff angewiesen. Die für eine Verwertung auch möglichen Ketonkörper stehen bei plötzlich einsetzender Hypoglykämie kurzfristig als Substrate meist nicht in ausreichender Menge zur Verfügung (326,424). Hinzu kommt, daß vom ZNS die erprobte Umschaltung auf andere Energiewege infolge abnormer, unphysiologisch tiefer Blutzuckerwerte weniger gut toleriert wird. So sind cerebrale Reaktionen bei Personen die extrem Fasten, d. h. mit schon länger bestehenden tiefen BZ-Werten, erheblich seltener infolge der inzwischen erfolgten Adaptation des Gehirnes an niedrige d. h. aber noch physiologische BZ-Spiegel (150,157). Auch einer diesbezüglich schonenderen Wirkung bei Anwendung des Insulin-Infusionstestes, wie von wenigen Autoren behauptet (69,70,105), kann nicht zugestimmt werden.

Nach Zufuhr kohlenhydratreicher Nahrung kann der Glucosespiegel im Pfortaderblut bis auf etwa 400 mg%, in den Venen der Körperperipherie bis auf 130 mg% ansteigen. Im postabsorptiven Zustand geht der Blutzucker im Venenblut auf ca. 80 mg% zurück. Bei länger dauerndem Hungern stellt er sich auf einen Spiegel von ca. 55 mg% ein. Gluconeogenese und Glycogenolyse kompensieren physiologisch einen weiteren Abfall. Unter Normalbedingungen wird der BZ-Spiegel täglich auf Werte von 50 bis 100 mg% reguliert (424). Ein Nüchtern-Blutzucker bis 45 mg% wird noch als normwertig angesehen, tiefere Werte als pathologisch (20,56,365,424,441).

Vereinfacht heißt dies, daß die Höhe des Blutzuckers eine Resultante aus Blutzucker-liefernden und Blutzucker-verbrauchenden Reaktionen

darstellt (424). Für die ersteren sind hauptsächlich die Kohle - hydratzufuhr mit der Nahrung und daneben die Zuckerneubildung aus endogenen Vorstufen, für die letzteren im wesentlichen die Glucose - oxydation und die Umwandlung von Glucose in Fett maßgebend (11, 56). Mit Ausnahme der Zuckerresorption im Darm unterliegt das weitere Schicksal der Glucose einer spezifischen hormonellen Kontrolle. Überschreitet die Blutzuckerkonzentration den "Normalpegel", setzt die Insulinsekretion ein und führt zum Abströmen des Zuckers in die Organe (11,56,424). Einem übermäßigen Absinken des Blutzuckers wirken auch Gegenspieler des Insulines, vor allem Adrenalin und Glucagon, entgegen (11,409). Mit dem Zusammenspiel von Insulin, Katecholaminen und Glucagon läßt sich physiologisch die Blutzuckerregulation auf den einfachsten Nenner bringen. Dabei ist normal, daß auch beim Gesunden dieses System gewisse Schwankungen beinhaltet (11,318,424).

c) Welche Nebenwirkung treten bei Hypoglykämie auf ?

Die Symptomatologie der Hypoglykämie kann von Patient zu Patient sehr verschieden sein (11). Das klinische Bild der Hypoglykämie hängt ab von der Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalles und nicht allein nur von dem jeweiligen absoluten, numerischen Wert des Blutglucosespiegels (157,424). Als Symptome der Hypoglykämie treten dabei überwiegend neurologische, d.h. cerebrale Zeichen neben oder gleichzeitig mit sympathikotonen und parasympathikotonen Reaktionen auf (siehe Abbildung 14).

Die Symptomatologie der leichten Hypoglykämie ist unspezifisch und z. B. von einer sogenannten neurovegetativen Dystonie nicht zu unterscheiden (157). Es ist deshalb absolut unzulässig, allein mit Hilfe von Symptomen wie Schwitzen, Zittern, Herzklopfen, Schwindel etc. auf eine Hypoglykämie zu schließen, ohne exakte Blutzuckerverlaufsmessung, wie es bei einem Teil der Untersucher angenommen werden muß (17,19,23,208,247,251,258,275,291,344,417,473,504,512,519).

Das cerebrale Bild wird als vielfältig bezeichnet in Abhängigkeit

von der Art und Weise des Blutzuckerabfalles. An neurologischen Symptomen werden Koordinationsstörungen, Ataxie, sensible und motorische Ausfälle und Doppelbilder erwähnt (157). Als häufige erste Anzeichen einer Hypoglykämie treten Apathie, Bewußtseins-trübung, schließlich retrograde Amnesie bis hin zum Koma auf (157). Diese Symptome sind klinisch objektivierbar mit Hilfe des EEG's (150). Hypoglykämien können darüberhinaus jede Art epileptiformer Anfälle auslösen (157). Die Prognose des kurzdauernden hypogly-kämischen Komas wird beim Gesunden als gut bezeichnet, ohne Hinter-lassung irreversibler Folgeschäden (157,424). Dauert ein Koma 1/2 Stunde, 1 Stunde oder länger, so wird die Prognose ernst und die Patienten erwachen meistens nicht mehr prompt, trotz sofortiger Gegenmaßnahmen zur Normalisierung des Blutglucosespiegels (376). Erheblich schwieriger verhält es sich bei Risikopatienten. So ist wichtig zu wissen, daß Patienten mit Nebenniereninsuffizienz zum verlängerten hypoglykämischen Koma neigen (157). Bei Patienten mit eingestellter Dauermedikation auf Betablocker, auf Grund spezieller Grunderkrankungen oder kurzfristig nur während des Insulintestes, wie von Read (436) als "Streßabschirmung und kardioprotektive Schutz-maßnahme" erprobt, können nach Insulingabe klinische Symptome ab-geschwächt, der Zustand einer Hypoglykämie verschlimmert und die Erholung von ihr verzögert werden. An gesunden Versuchspersonen wurde nach Gabe von Insulin und Propanolol (Dociton) festgestellt, wie es zu schweren Hypoglykämien kommen kann. Ein weiterer Mechanis-mus, der eine Hypoglykämie mitverursachen kann, ist die Hemmung der Sekretion des Insulinantagonisten Glucagon, ebenfalls eine Wirkung der beta-Rezeptoren-Blocker (365).

a) Die Auswirkungen des Insulin-Testes auf cardiale Risikopatienten

Die verschiedenen Wirkungen der sogenannten Sympathomimetica können in zwei Gruppen eingeteilt werden. Sie entsprechen einer Pharmakon-wirkung auf einen hypothetischen alpha-und beta-Rezeptor in dem Effectorgewebe (365). Die alpha-Rezeptoren bewirken eine Vasokon-

striktion, während die beta-Rezeptoren eine Vasodilatation und eine Stimulation des Herzens, im Sinne einer positiv inotropen und chro-
notropen ^{Wirkung} ,heben weiteren Wirkungen auf andere Organe, hervorrufen.
Am Herzen erhöht jedes Katecholamin die Kontraktionskraft der Ven-
trikel. Adrenalin bewirkt zudem eine starke Erhöhung des Herzminuten-
volumens, steigert erheblich die Pulsfrequenz und erhöht den systoli-
schen Blutdruck über eine Steigerung des Schlagvolumens. Durch
Noradrenalin, eine vasokonstriktorische Substanz, wird der Gefäß-
widerstand erhöht, d. h., Steigerung der Herzarbeit, um den intra-
ventrikulären Druck an den diastolischen Druck der Aorta anzuheben
und um ein bestimmtes Blutvolumen entgegen einem erhöhten Druck
zu beschleunigen. So bewirkt auch Noradrenalin eine verstärkte Kon-
traktion des Herzens, das dadurch mehr Arbeit leistet. Jedoch re-
sultiert hieraus kein erhöhtes Schlagvolumen, da das Herz eher eine
erhöhte Druckerarbeit als eine Volumenarbeit vollbringt (365). Zwar
erweitern beide Markhormone die Coronargefäße, wesentlich aber in
diesem Zusammenhang ist, daß gleichzeitig der O_2 -Bedarf des Herzens
unter Adrenalin mehr ansteigt als der vermehrten Zufuhr entspricht
(500). Dies vor allem bedeutet im Falle einer coronaren Herzer-
krankung die akute Gefährdung.

In Ruhe und bei gewöhnlicher Aktivität wird nur Noradrenalin als
Transmitter im sympathischen Nervensystem und zur Blutdruckregula-
tion sezerniert. In der Notfallsituation (Schock, Streß Hypogly-
kämie) wird vorwiegend Adrenalin aus dem Nebennierenmark ausge-
schüttet, das den Organismus im Sinne einer Notfallreaktion um-
stellt. Die Tätigkeit der für eine rasche Abwehr wichtigen Organe
wird gefördert (Herz, ZNS, Augen, Lunge), andere dem Aufbau dienende
Organe (Magen-Darm) werden stillgelegt. Die Regulation der Katecho-
laminsekretion erfolgt auf neuralem wie auch auf humoralem Weg
(Carotissinus-, Aortenbogenreflex, ZNS), im Sinne eines Reglerkreises
mit negativer Rückkoppelung und variabler Einstellung (negativ
feed-back) unter physiologischen Bedingungen. Im Schock oder in
der Hypoglykämie kann der Reglerkreis erst auf erheblich höhere

Adrenalin-konzentrationen ansprechen (318). Im Falle einer abrupt einsetzenden Blutzuckersenkung kommt es so am Herzen zu einer unphysiologisch starken Stimulation der beta-Rezeptoren mit Pulsfrequenzanstieg, Zunahme der Erregungsleitungsgeschwindigkeit und Verkürzung der funktionären Refraktärzeit, Zunahme der Vorhof- und Ventrikelkontraktivität (318). Zusammengefaßt bedeutet dies eine plötzlich auftretende massive cardiale Belastung, wodurch für cardiale Risikopatienten eine gefährliche Situation infolge akut auftretender coronarer Minderdurchblutung, schlimmstenfalls bis hin zum akuten Myocardinfarkt, provoziert wird, wie die mitgeteilten Todesfälle belegen (siehe Kap. VI).

e) Wie erkennt man cardiale Risikopatienten?

An dieser Gruppe von Patienten, stellvertretend für alle gefährdeten Patienten, läßt sich demonstrieren, wie unwirksam selbst die von einigen Untersuchern in letzter Zeit angewandten Auswahlverfahren bezüglich der Zulassung zum Insulintest sind. Sicher sind die Erstellung einer Anamnese, die klinische Untersuchung, die EKG-Ableitung neben Nüchternblutzuckermessung und eventuell Serum-Kaliumbestimmung erste, wesentliche Maßnahmen, eine grobe Differenzierung vorzunehmen, um Patienten mit bekannten chronischen Erkrankungen bereits vorweg auszuschließen. Leider werden zum einen derartige "Voruntersuchungen" im klinischen Alltag bei der Mehrzahl der Untersucher nicht durchgeführt - möglicherweise wäre zudem auch ein Teil der gastroenterologisch-tätigen Chirurgen bei der Auswertung der rein internen Befunde fachlich überfordert - zum zweiten könnte bei dem dann entstehenden Gesamtumfang von Untersuchungsmaßnahmen nicht mehr von einem "Routine-Test" gesprochen werden.

Ein weiterer Gesichtspunkt ist die Tatsache, daß sich ein erheblicher Teil cardialer Risikopatienten selbst bei Anwendung der bereits aufgezählten Maßnahmen gar nicht ausfiltern läßt. Zu tiefst verunsichert müßte jeder verantwortungsvolle Untersucher sein, der daran

denkt, daß in der Bundesrepublik Deutschland degenerative Herz- und Gefäßkrankheiten heute fast die Hälfte aller Todesfälle ausmachen und den ersten Platz in der Statistik einnehmen. Wer über cardiologische Statistiken informiert ist, weiß Bescheid um die Vorverlagerung des Altersgipfels^{um} beim Myocardinfarkt vor das 5. Dezenium, sowie eine zunehmend beobachtete Morbidität neuerdings auch bei Frauen (50,487,500). Weiterhin ist bekannt, daß Läsionen an den Herzkranzgefäßen sich bereits in jugendlichen Jahren entwickeln können und im präklinischen Stadium sich nur durch den Pathologen und intra vitam nur mit Hilfe der selektiven Coronararteriographie nachweisen lassen (50). Die coronare Herzerkrankung wird vor ihrer klinischen Manifestation erst dann der allgemeinen üblicher Diagnostik zugänglich, wenn die stenosierende Coronarsklerose als Grundkrankheit einen Schweregrad erreicht hat, das im Versorgungsgebiet des stenosierten Bereiches der Blutnachschieb nicht mehr in der Lage ist, den Blutbedarf des Herzmuskels zu decken, wodurch es in diesem umschriebenen Gebiet zur Myocardischämie kommt (50,500). In einem solchen Fall stellt als nicht invasive Maßnahme das Belastungs-EKG ein gutes diagnostisches Hilfsmittel dar. Es erübrigt sich aber darauf hinzuweisen, daß zur richtigen Durchführung dieser Untersuchungsmaßnahme eigens geschultes Personal, sowie ein gewisser zeitlicher und organisatorischer Aufwand notwendig ist (50,500).

Die Zusammenfassung der Problematik der hier aufgeführten Feststellungen ergibt an Hand der eingesehenen Literaturstellen folgende Erkenntnisse:

Der Insulintest als diagnostische Routineuntersuchung stellt eine nicht zu verantwortende Gefährdung für den Patienten dar. Das Ausmaß der Hypoglykämie - Nebenwirkungen läßt sich für den einzelnen Testteilnehmer nicht voraussagen. Die Hypoglykämie Nebenwirkungen können sowohl im neurologischen Bereich und gefährlicher, da häufiger, im internen, cardiologischen Bereich auftreten. Ein erheblicher

Anteil von internen und hier insbesondere cardiologischen Risikopatienten läßt sich ohne zusätzliche, den Rahmen eines gastroenterologischen Routine-Testes sprengende Untersuchungsmaßnahmen, nicht ausschließen. Diese Patientengruppe wird bei Durchführung eines Insulintestes einem erheblichen bis lebensbedrohlichen Risiko ausgesetzt.

Die in der Literatur mitgeteilten Todesfälle und schwerwiegenden Zwischenfälle sind für das hier festgestellte eindeutige Belege. Sie rechtfertigen keine weitere Anwendung des Insulintestes im Rahmen einer diagnostischen Routineuntersuchung. Die diagnostischen und prognostischen Erkenntnisse stehen im Verhältnis zur Aufwendigkeit und Gefährlichkeit weit im Hintergrund und sind durch weniger gefährliche Untersuchungsmaßnahmen, wie beispielweise bei Anwendung des Pentagastrintestes, ebenso erhältlich.

VIII. Zusammenfassung =====

In dieser Arbeit wird der Versuch unternommen, mit Hilfe einer repräsentativen Literaturauswahl von 536 analysierten Publikationen vorwiegend des angloamerikanischen Sprachraumes, aus der Zeit von 1946 bis 1980, eine Übersicht über die klinische Bedeutung, dieses als "Standard- Test" in gastroenterologischen Kreisen bekannten Untersuchungsverfahrens, nach über 30 Jahren seiner klinischen Anwendung, aufzuzeigen.

Gleich vorweg ist anzumerken, daß von einer weiteren Test- Anwendung des Insulintestes als klinische Routinemaßnahme unbedingt abgeraten werden muß.

In der Beantwortung der in der Diskussion gestellten Fragen zeigt sich, daß die physiologischen Grundlagen des Tests eng mit den äußerst komplexen und auch heute zum Teil noch nicht völlig geklärten Regelmechanismen der Physiologie und Regulation der Magensäuresekretion verknüpft sind.

Schon der indirekte Weg der Stimulation, mit Zwischenschaltung eines unterschiedlich bewerteten Hypoglykämiebereiches, beinhaltet direkten Verfahren gegenüber (Pentagastrin) erheblich größere Störfaktoren.

Die ursprünglich postulierte Forderung, mit Hilfe des Insulintests eine isolierte Darstellung allein des vagalen Anteiles am Sekretionsgeschehen aufzuzeigen, ist, wie umfangreiche Arbeiten belegen, durch die vielen wechselseitig sich beeinflussenden Faktoren (stimulierend wie hemmend) heute nicht mehr aufrechtzuerhalten.

Ausführlich werden die Hauptargumente für die Ablehnung des Insulintests belegt. Das ausgewertete umfangreiche statistische Zahlenmaterial unterstreicht bei nahezu allen Arbeitsgruppen das Fehlen der Möglichkeit des Testvergleiches auf Grund unterschiedlich durchgeführter Untersuchungsmethoden bei nicht standardisierter Technik und Methodik. Dies betrifft Parameter wie Säureeinheit, zeitlicher Test-

ablauf, Insulindosis, Blutzuckerbestimmungsmethode, Blutzucker-
verlaufskontrolle, Interpretationskriterien, Testzeitpunkt, Testkollektiv (Op- Verfahren), Langzeitkontrolle.

Die vorgefundenen und aufgelisteten Interpretationskriterien setzen sich zusammen aus 16 unterschiedlichen Einzelkriterien, 4 Testkombinationen und 14 in der Literatur vorgefundener Mehrfachkriterien. Eine geringe Zahl von Untersuchern bevorzugt in neuerer Zeit das rein numerische Testergebnis.

Anfang der 70er Jahre verursachen erste vereinzelte Langzeitstudien Verwirrung, eine Korrelation zwischen "inkompletter Vagotomie" und "Ulkusrezidivquote" ist nicht erkennbar, ebenso läßt sich im Verhältnis von positiven Testantworten zu subjektiv wie objektiv feststellbaren Symptomen keine Deckungsgleichheit aufzeigen.

Absolut unterbewertet wird in der eingesehenen Literatur die Einschätzung des Testrisikos.

Bei weit über 1000 gelesenen Mitteilungen finden sich 5 Todesfälle nach Insulintestung. In allen Fällen handelt es sich um cardiale Komplikationen. Präventive Maßnahmen werden diskutiert, vorgestellt, gleichzeitig der Zeitaufwand, Anwendungskriterien und organisatorische Probleme aufgezeigt.

Aus alledem ergibt sich die Ablehnung des Insulin- Tests als diagnostische Routineuntersuchung.

- Abernethy, R.J.; J.E. Gillespie; J.H. Lawrie; A.P.M. Forrest; R.A. Payne; A. Barabas; J.D.A. Johnston; G.P. Burns; K.E.F. Hobbs; R.T. Clegg; H.L. Duthie; J.D. Fitzgerald: Pentagastrin as a stimulant of maximal gastric acid response in man. A multi-centre pilot study. Lancet 1 (1967) 291
- Abernethy, R.J.: The clinical application of gastric acid studies. Brit. J. Surg. 54 (1967a) 859
- Aeberhard, P.; L. Egloff: Experimentelle Grundlagen der neuen Ulcuschirurgie. Schweiz. med. Wschr. 100 (1970) 1775
- Allgöwer, M.; J. Hegglin: Selektive Vagotomie und Pyloroplastik in der Behandlung des Gastroduodenalulcus und der Gastritis haemorrhagica. Dt. med. Wschr. 91 (1966) 648
- Allgöwer, M.; H.R. Schultheiss; J. Meine; S. Persen: Intraoperative Prüfung der vagalen Mageninnervation. Münch. Med. Wschr. 111 (1969) 767
- Allgöwer, M.: Allgemeine und spezielle Chirurgien¹⁵. Springer-Verlag, Berlin
- Amdrup, B.B.; T. Clemmensen; J. Anreassen: Selective gastric vagotomy technic and primary results. Amer. J. Dig. Dis. 12 (1967) 351
- Amdrup, B.B.; C.A. Griffith: Selective vadtomy of the parietal cell mass. Ann. Surg. 170 (1969) 207
- Andersson, S.: Der Mechanismus der Gastrinfreisetzung. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 75 (1969) 235
- Assal, J.Ph.; E.R. Froesch: Die Therapie des Diabetes mellitus; in: Klinik der inneren Sekretion, S. 731 - 785; Hrsg.: A. Labhart; Springer-Verlag Berlin- Heidelberg- New York 1978
- Assal, J.Ph.; E.R. Froesch: Das Pankreas; in: Klinik der inneren Sekretion, Kap. XIII, S. 689; Hrsg: A. Labhart; Springer- Verlag Berlin- Heidelberg- New York 1978
- Aubrey, D.A.; P.M. Forrest: Elektrolytes in postvagotomy gastric secretion. Gastroent. 60 (1971) 340

- 13 Aylett, P.: Some effects of glucagon and insulin upon gastric funktion.
M. D. Thesis, London 1963
- 14 Aylett, P.: Effects of tollbutancid upon gastric secretion and emptying.
Brit. med. J. 1 (1965) 1464
- 15 Babkin, B.P.: Testing of the secretory activity of the gastric glands in man by means of histamin and insulin.
Amer. J. Dig. Dis. 5 (1939) 753
- 16 Bachrach, W.H.: Action of insulin hypoglycemia on motor and secretory functions of the digestive tract.
Physiol. Rev. 33 (1953) 566
- 17 Bachrach, W.H.: Laboratory criteria for the completeness of vagotomy.
Amer. J. Dig. Dis. 7 (1962) 1071
- 18 Bachrach, W.H.: On the question of a pituitary- adrenal component in the gastric secretory response to insulin hypoglycemia.
Gastroent. 44 (1963) 178
- 19 Bachrach, W.H.; L.B. Bachrach: Reevaluation of the Hollander Test.
Ann. New York Acad. Sci. 140 (1967) 915
- 20 Baker, R.J.: Newer considerations in the diagnosis and management of fasting hypoglycemia.
Surg. Clin. North Am. 49 (1969) 191
- 21 Baunauch, D.; W. Brümmer; W. Eberling; H. Metz; H. Rindfrey; H. Lange; K. Leybold; W. Rick: Eine Glucose - Dehydrogenase für die Glucosebestimmung in Körperflüssigkeiten.
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 13 (1975) 101
- 22 Bank, S.; J.N. Marks; J.H.Louw; O.A. Bock: The augmented histamin test. A review of 5364 tests.
Rec. Advanc. Gastroent 1 (1967) 399
- 23 Bank, S.; J.N. Marks; J.H.Louw: Histamin- and insulin- stimulated gastric secretion after selective and truncal vagotomy.
GUT 8 (1967) 36
- 24 Baron, J.H.: Discussion on the physiological and clinical assessment of the gastric function.
Proc. Roy. Soc. Med. 55 (1962) 74
- 25 Baron, J.H.: Studies of basal and peak acid output with an augmented histamine test.
GUT 4 (1963) 136

- 6 Baron, J. H.: Measurement and nomenclature of gastric acid.
Gastroent. 45 (1963) 118
- 7 Baron, J. H.: Is the augmented histamine test obsolete.
Gastroent. 54 (1968) 133
- 8 Baron, J. H.: Timing of peak acid output after pentagastrin.
Gastroent. 56 (1969) 641
- 9 Baron, J.H.; R.B. Welbourne: Dose response to insulin hypoglycemia of human gastric acid.
Brit. J. Surg. 56 (1969) 383
- 0 Baron, J.H.; L.V. Guitierrez; J. Spencer; J. Tinker; R.B. Welbourne: The insulin test in the unoperated subject.
GUT 10 (1969) 1046
- 1 Baron, J.H.: Dose response relationships of insulin hypoglycemia and gastric acid in man.
GUT 11 (1970) 826
- 2 Baron, J.H.: The clinical use of gastric function tests.
Scand. J. Gastroent. Suppl. 6 (1970) 9
- 3 Baron, J.H.; D.J. Cowley: Dose response of gastric acid to insulin in patients with incomplete vagotomy.
Brit. J. Surg. 58 (1971) 296
- 4 Baron, J.H.; J.A. Williams: Use of gastric function tests by British gastroenterologists.
Brit. Med. J. 1 (1971) 196
- 5 Baron, J.H.; D.J. Cowley; L.V. Guitierrez; F.J. Iweze; J. Spencer; J. Tinker: Dose response of gastric acid to insulin in patients with duodenal ulcer.
Gastroent. 62 (1972) 203
- 6 Baron, J.H.: Gastric function tests. In: Chronic Duodenal Ulcer.
C. Wastell, London; Butterworths 1972
- 7 Baron, J.H.: The rationale of the different operations for peptic ulcer.
in: Cox, A.G.; J. Alexander-Williams- Vagotomy on trial; Heinemann Medical Books Ltd. London 1973
- 8 Bauer, H.; F. Holle: Effect of SPV on gastric secretion as determined by insulin test in man. (A check of 100 unselected cases of SPV with pyloroplasty)
In: Vagotomy- last advances; Springer - Verlag Berlin- Heidelberg- New York 1974, S. 142
Hrsg.: F. Holle; S. Andersson

- 39 Bauer, H.: Therapeutisches Prinzip: Vagotomie; in: Ulcus- Therapie; Springer- Verlag Berlin- Heidelberg- New York 1978, S. 159; Hrsg: A.L. Blum; J.R. Siewert
- 40 Bayless, T.M.: The correct operation for duodenal ulcer hypersecretors? Selected summaries. Gastroent. 69 (1975) 1023
- 41 Beger, H.G.: Physiologische und pathophysiologische Gesichtspunkte in der Magen Chirurgie. Dt. med.J. 21 (1970) 762
- 42 Beger, H.G.; Ch. Witte; M.Meves; E. Kraas; U. Ledrich: Erfahrungen mit organerhaltenden Operationsmethoden in der Behandlung des Magen-, Zwölffingerdarm- Geschwürs. Chirurg 43 (1972) 127
- 43 Bell, P.R.F.: The long term effect of vagotomy on the maximal acid response to histamine in man. Gastroent 46 (1964) 387
- 44 Bell, P.R.F.: The insulin test after vagotomy; in: Postgraduate Gastroenterology; Bailliere, Tindall, Cassell- London 1966, p. 241; Editors:Th. J. Thomson; J.E. Gillespie
- 45 Bermer, P.; A. Neumayer; G. Stacher: Angst und Magensäureproduktion. Z. Gastroent. 9 (1971) 256
- 46 Bernt, E.; R. Lachenicht: Bestimmung in Blut, Serum oder Plasma mit Analysenautomaten (GOD- Perid- Methode); in:Methoden der enzymatischen Analyse; Verlag Chemie, Weinheim- New York 1974; 3. Aufl., Bd. II, S. 1260; Hrsg.: H.U. Bergmeyer
- 47 Bircher, J.: Ulkustherapie ohne ätiologische Konzeption. Münch. Med. Wschr. 112 (1970) 257
- 48 Birnbaum, D.; F. Hollander; V.A. Weinstein: Constancy of gastric acidity with variable secretory rates induced by insulin or glucagon with histamine. Proc. Soc. exp. Biol. 105 (1960) 120
- 49 Bitsch, V.; P.M. Christiansen; V. Faber; P.Rodbro: Gastric secretory patterns before and after vagotomy Lancet 1 (1966) 1288
- 50 Blömer, H.: Klinik und Prognose der koronaren Herzkrankheit. in : Schriftenreihe der Bay. Landesärztekammer, Bd. 42, 1976, S. 100

- 1 Bock, D.A.A.: The concepts of free acid and total acid of the gastric juice.
Lancet 2 (1962) 1101
- 2 Boldyreff, E.B.; J.F. Steward: A study of gastric secretion caused by insulin.
J. Pharmacol. 46 (1931) 419
- 3 Brand, G.; H. Albert; W. Kothe; J. Walther, G. Splith: Elektrische und motorische Aktivität des Magens nach Vagotomie und während elektrischer Vagusreizung bei narkotisierten Hunden.
Z. inn. Med. 27 (1972) 464
- 4 Brooke, B.N.: The insulin test for vagal section.
Lancet 2 (1949) 1167
- 5 Broome, A.; S.O. Isacsson: Anticholinergic reduction of prolonged "maximal" histalog stimulated secretion in man.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 20 (1967) 347
- 6 Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie.
De Gruyter Verlag Berlin 1971
Hrsg.: E. Buddecke
- 7 Bulatao, E.; A.J. Carlson: Contributions to the physiology of the stomach. Influence of experimental changes in blood sugar level on gastric hunger contractions.
Am. J. Physiol. 59 (1924) 107
- 8 Burdette, W.J.; B.L. Rasmussen; W.K. Fitzpatrick: Management of duodenal ulcer by vagus resection and pyloroplasty.
Surg. Gynec. Obstet. 127 (1968) 513 - 522
- 9 Burge, H.: Vagotomy in the treatment of peptic ulceration.
Postgrad. med. J. 36 (1960) 2
- 0 Burge, H.; C. McLean; R. Stedeford; G. Pinn; D. Hollanders: Selective vagotomy without a drainage. An interim report.
Brit. med. J. 3 (1969) 690
- 1 Burge, H.: Selektive proximale Vagotomie ohne Drainage- in: Vagotomie, Thieme Verlag Stuttgart 1976, S. 92;
Hrsg.: H. Burge; E.H. Farthmann; G. Grassi; St.B. Hedenstedt; L.F. Hollender; H.W. Schreiber; N.C. Tanner
- 2 Burstall, P.A.; B. Schofield: An inhibitory component in the gastric response to insulin hypoglycemia in Heidenhain pouches in dogs
J. Physiol. 115 (1951) 19

- 63 Burstall, P.A.; R.Schofield: The influence of insulin hypoglycemia on pepsin secretion in Heidenhain pouches dogs.
J. Physiol. 115 (1951) 72
- 64 Bynum, T.E.; J. Hartsuck; E.D. Jakobsen: Gastric ulcer.
Gastroent. 62 (1972) 1052
- 65 Callender, S.T.; F.P. Retief; L.J. Witts: The augmented histamin test with special reference to achlorhydria.
GUT 1 (1960) 326
- 66 Cammock, E.; L.M. Nyhus; H.N. Harkins: The study of the biphasic curve of gastric secretion following insulin stimulation.
Am. J. Dig. Dis. 8 (1963) 337
- 67 Cannon, D.C.: Gastric analysis- in: Clinical Chemistry; Harper and Row, Hagerstown- New York- San Francisco- London 1974, p. 1555; Ed.: R.J. Henry; D.C. Cannon; J.W. Winkelmann
- 68 Card, W.H.; J.N. Marks: The relationship between the acid output of the stomach following maximal histamin stimulation and the parietal cell mass.
Clin. Sci. 19 (1960) 147
- 69 Carter, D.C.; R.R. Dozois; J.R. Kirkpatrick: Insulin infusion test of gastric acid secretion.
Brit. med. J. 2 (1972) 202
- 70 Carter, D.C.; R.R. Dozois; J.R. Kirkpatrick: Gastric secretory response to insulin infusion in vagotomized subjects.
Brit. J. Surg. 60 (1973) 702
- 71 Castell, D.O.; H.A. Sparks; R.B. Johnson: The importance of fluoroscopic tube placement during gastric analysis.
Am. J. Dig. Dis. 12 (1967) 26
- 72 Ciba- Geigy, A.G.- Wissenschaftliche Tabellen: Teilband Körperflüssigkeiten, Wissenschaftliche Tabellen Geigy; 8. Aufl., Basel 1977
- 73 Clark, C.G.; V.J. Curnow; J.G. Murray; F.O. Stephens; J.H. Wyllie: Mode of action of histamine in causing gastric secretion in man.
GUT 5 (1964) 537
- 74 Clarke, S.D.; D.W. Neill; R.B. Wellbourn: Effect of glucagon on gastric secretion in the dog.
GUT 1 (1960) 146
- 75 Cleland, G.: A gastric aspiration tube.
Lancet 269 (1955) 908

- 6 Clodi, P.H.: Funktionen des Magen- Darm- Traktes- in: Laboratoriumsdiagnostik, S. 84; Hartmann Verlag Berlin 1975; Hrsg.: E. Deutsch; G. Geyer
- 7 Cohen. N.: Effect of glucagon on histamin- stimulated gastric secretion in man. Gastroent. 36 (1959) 580
- 8 Colin- Jones, D.G.; R.L. Himsworth: The secretion of gastric acid in response to a lack of metabolizable glucose. J. Physiol. (Lond.) 202 (1969) 97
- 9 Colin- Jones, D.G.; R.L. Himsworth: The location of the chemoreceptor controlling gastric acid secretion during hypoglycemia. J. Physiol. (Lond.) 206 (1970) 397
- 0 Colin- Jones, D.G.; R.L. Himsworth: Hypothalamic chemoreceptors. Gastroent. 60 (1971) 341
- 1 Collazo, J.A.; M. Dobreff: Insulinwirkung auf die Absonderung der Verdauungssäfte. Klin. Wo.Schr. 3 (1924) 1226
- 2 Cooke, A.R.: Comment; in: Selected summaries; Gastroent. 69 (1975) 1024
- 3 Corbini, G.: Dell' azione dell' insulina funzionalita gastrica. Pathologica 21 (1929) 392
- 4 Cowley. D.J.; J.H. Baron; J. Hansky; M.G. Korman: The effect of insulin hypoglycemia on serum gastrin and gastric acid in normal subjects and patients with duodenal ulcer. Brit. J. Surg. 60 (1973) 438
- 5 Cowley, D.J.; J.H. Baron: Acid secretion in relation to recurrence of duodenal ulcer after vagotomy and drainage. Brit. J. Surg. 60 (1973) 517
- 6 Cox, A.G.: Current trends in surgery for peptic ulcer. in: Modern Trends in Surgery- 3; London, Butterworths 1971, p. 46; Ed.: W.T. Irvine
- 7 Cteutzfeld, W.: Gastrointestinal hormones and insulin secretion. The. New. Engl. J. Med. (1973) 1238
- 8 Csendes, A.; J.H. Walsh; M.J. Crossmann: Effects of atropine and of antral acidification on gastrin release and acid secretion in response to insulin and feeding in dogs. Gastroent. 63 (1972) 257

- 89 Davenport, H.W.: Physiology of the digestive tract; Year Book, Medical Publ. Chicago 1971; 3. Edition
- 90 Davies, J.A.L.: Late results of vagotomy combined with gastro- jejunostomy or pyloroplasty in the treatment of duodenal ulceration. Brit. med. J. 2 (1956) 1086
- 91 Davies, S.; P.J. Lyndon; D. Johnston: What is the optimal dose of insulin for use in the Hollander- Test. Brit. J. Surg. 11 (1973) 911
- 92 Davis, R.A.; F.P. Brooks: Variability of gastric secretory response to insulin hypoglycemia in fistulous beagle dogs. Am. J. Physiol. 202 (1962) 1070
- 93 Davis, R.A.; F.P. Brooks: Gastric secretion, continuously recorded blood sugar and plasma steroids after insulin. Am. J. Physiol. 204 (1963) 143
- 94 Davis, R.A.; F.P. Brooks; C.M. Robert: Gastric secretory response to graded insulin hypoglycemia. Am. J. Physiol. 208 (1965) 6
- 95 Davis, R.A.; S. Weiner: Anterior hypothalamic regulation of gastrin secretion. Surg. Gynec. Obstet. 128 (1969) 1007
- 96 Decker, G.H.G.; J.A. Myburgh: A fatality during the insulin test. S. Afr. Med. J. 43 (1969) 869
- 97 Demand, H.A.; H.U. Gross; G. Berg: Effects of continuous insulin infusions on unstimulated human gastric secretion. Gastroent. 54 (1968) 1038
- 98 Demling, L.: Bestimmung der Magensäure. Dtsch. med. Wschr. 90 (1965) 1683
- 99 Demling, L.: Die Psychosomatik der Ulkuskranken vom Standpunkt des Internisten. Verh. dt. es. Inn. Med. 71 (1969) 826
- 100 Demling, L.: Die Physiologie des Magens; in: Der kranke Magen, S. 57; Urban und Schwarzenberg verlag München- Berlin- Wien 1970; Hrsg.: L. Demling
- 101 Demling, L.: Sekretion des Magens; in: Klinische Gastroenterologie I; Thieme Verlag Stuttgart 1973; Hrsg.: L. Demling

- 02 Depisch, D.; K. Dinstl;
G. Stacher: Die Säureverhältnisse im Resektionsmagen.
Münch. med. Wschr. 112 (1970) 563
- 03 Desmond, A.M.: Selektive proximale Vagotomie; in:
Vagotomie, S. 101; Thieme Verlag Stuttgart 1976;
Hrsg.: H. Burge; E.H. Farthmann; G. Grassi; St.B. Hedenstedt; L.F. Hollender; H.W. Schreiber; N.C. Tanner
- 04 Detre, L.; R. Sivo: Zeitschr. exper. Med. 46 (1925) 594
- 05 De Vries, B.C.; H.C. Holtkamp;
P.J. Leeuwerik; H. Müller: The insulin infusion test: a safe procedure?
Brit. J. Surg. 65 (1978) 121
- 06 Deyhle, P.; S.E. Miederer;
R. Ottenjann: Der Einfluß akuter Hypercalcämie auf die
durch Hypermagnesiämie gehemmte Magensekretion.
Klin. Wschr. 48 (1970) 384
- 07 Dotreff, M.: Weitere Untersuchungen über Insulin und
die Magensekretion.
Arch. f. Verdauungskrankheiten 50 (1931) 157
- 08 Dollinger, H.: Sekretionsleistung und Funktionsdiagnostik des Magens.
Z. Allg. Med. 48 (1972) 573
- 09 Domschke, W.; S. Domschke: Magensekretionsanalyse; in: Diagnostik
in der Gastroenterologie, S. 193; Thieme Verlag Stuttgart 1979;
Hrsg.: W. Domschke; H. Koch
- 10 Dozois, R.R.; D.C. Carter;
J.R. Kirkpatrick: The gastric secretory response to a
continuous insulin infusion in the dog.
GUT 14 (1973) 468
- 11 Dragstedt, L.R.: Some physiologic principles involved in
the surgical treatment of gastric and duodenal ulcer.
Ann. Surg. 102 (1935) 563
- 12 Dragstedt, L.R.: Pathogenesis of gastroduodenal ulcer.
Arch. Surg. 44 (1942) 438
- 13 Dragstedt, L.R.; F.M. Owens: Supra-diaphragmatic section of the vagus
nerves in the treatment of duodenal ulcer.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 53 (1943) 152
- 14 Dragstedt, L.R.: Vagotomy for gastroduodenal ulcer.
Ann. Surg. 122 (1945) 973

- 115 Dragstedt, L.R.; P.V. Harper;
E.B. Tovec; E.R. Woodward: Section of the vagus nerves to the stomach in the treatment of peptic ulcer: complications and results after four years.
Ann. Surg. 126 (1947) 687
- 116 Dragstedt, L.R.; H.A. Oberhelman; E.R. Woodward;
C.A. Smith: Interrelations between the cephalic and gastric secretion.
Am. J. Physiol. 171 (1952) 7
- 117 Dragstedt, L.R.: Cause of peptic ulcer.
JAMA 169 (1959) 83
- 118 Dragstedt, L.R.: Vagotomy in the surgical treatment of peptic ulcer.
Surg. Clin. N. Amer. 46 (1966) 1153
- 119 Dragstedt, L.R.: Die Ätiologie des Magen- Darmgeschwürs.
Langb. Arch. Chir. 319 (1967) 226
- 120 Dragstedt, L.R.: Role of the vagus nerves in the physiology of gastric secretion.
Am J. Surg. 117 (1969) 813
- 121 Dragstedt, L.R.: Hollander Test unnecessary.
JAMA 212 (1970) 320
- 122 Dragstedt, L.R.; D.J. Lulu;
W.J. Riley; L.J. Lawson: Cephalic hypersecreting primary gastric ulcer patients.
Arch. Surg. 102 (1971) 462
- 123 Duke, W.W.; B.J. Hirschowitz;
G. Sachs: Vagal stimulation of gastric secretion in man by 2- deoxy- D- glucose.
Lancet 2 (1965) 871
- 124 Duthie, H.L.: Preoperative acid tests; in: After Vagotomy; London, Butterworths 1969;
Ed.: A. Williams; A. Cox
- 125 Eckmann, L.: Vagotomie beim Ulcus duodeni.
Schweiz. med. Wschr. 101 (1971) 525
- 126 Eckmsnn, L.: Vagotomie 1972.
Schweiz. Rundsch. Med. 61 (1972) 1287
- 127 Edkins, J.S.: The chemical mechanism of gastric secretion.
J. Physiol. (Lond.) 34 (1906) 133
- 128 Egger, G.: Magensaftuntersuchung durch britische Gastroenterologen.
Schweiz. med. Wschr. 102 (1972) 1132
- 129 Eisenberg, M.M.; E.R. Woodward;
R. Quintana; L.R. Dragstedt: Insulin inhibition of gastric secretion.
J. Surg. Res. 3 (1963) 479

- 30 Elder, J.B.; G. Gillespie;
E.H.G. Campbell; J.E.
Gillespie; G.P. Crean; A.W.
Kay: A study of the acid dose- response curve
to small doses of pentagastrin in duo-
denal ulcer patients.
Cli. Sci. 43 (1972) 181
- 31 Elder, J.B.; G. Gillespie;
E.H.G. Campbell; J.E.
Gillespie; G.P. Crean; A.W.
Kay: The effect of vagotomy on the lower part
of the acid dose- response curve to
pentagastrin in man.
Cli. Sci. 43 (1972) 193
- 32 Elder, J.B.; G. Gillespie;
E.H.G. Campbell; J.E.
Gillespie; G.P. Crean; A.W.
Kay: The effect of sub- threshold doses of
pentagastrin on the acid response to
insulin in duodenal ulcer subjects be-
fore and after truncal vagotomy.
Cli. Sci. 43 (1972) 201
- 33 Elder, J.B.; D.J. Walker;
J.E. Gillespie: The evaluation of gastric pepsin output
to insulin in patients with recurrent
ulcer.
Brit. J. Surg. 60 (1973) 911
- 34 Emas, S.; J. Borg: Acid response to pentagastrin and vagal
stimulation in ulcer patients before
and after selective vagotomy.
4th World Congress of Gastroenterology;
Advance abstracts, p. 202; Copenhagen
1970
- 35 Emas, S.; J. Borg: Comparison of the gastric acid response
to pentagastrin and insulin hypoglycemia
in male and female ulcer patients.
Digestion 5 (1972) 140
- 36 Emas, S.: Review: Vagal influences on gastric acid
secretion.
Scand. J. Gastroent. 8 (1973) 1
- 37 Emas, S.: Pre- and Postoperative Secretory Tests.
in: Vagotomy- Last advances, p. 133;
Springer Verlag Berlin- Heidelberg- New
York 1974;
Ed.: F. Holle; S. Andersson
- 38 Emas, S.: Chirurgisches Vorgehen beim chronischen
Ulcus duodeni.
Dtsch. Ärzteblatt 40 (1977) 3281
- 39 Estler, C.J.: Grundlagen der Pharmakologie des Magens.
Med. Welt 25 (1974) 487
- 40 Ewers, H.R.; W. Hengstebeck;
H.-P. Brouwers: Zur diagnostischen Bedeutung der quanti-
tativen Magensekretionsanalyse.
Med. Welt 26 (1975) 533
- 41 Exner, A.; E. Schwartzmann: Tabische Krisen, Ulcus ventriculi und
Vagus.
Wien. klin. Wschr. 25 (1912) 1405

- 142 Exner, A.; F. Schwartzmann: Gastrische Krisen und Vagotomie.
Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 28 (1914) 15
- 143 Faber, R.G.; R.C.G. Russell;
J.V. Parkin; P. Whitfield;
M. Hobsley: The predictive accuracy of the postvago-
tomy insulin test: A new interpretation.
GUT 16 (1975) 337
- 144 Faber, R.G.; J.V. Parkin;
P. Whitfield; M. Hobsley: Stability of insulin- induced gastric
secretion after vagotomy.
GUT 16 (1975) 343
- 145 Farrar, G.E.; R.J. Bower: Gastric juice and secretion: physiology
and variations in disease.
Ann. Rev. Physiol. 29 (1967) 141
- 146 Feifel, G.; W. Lorenz: Indikationsfehler in der chirurgischen
Therapie des Ulcus duodeni- und ihre
Vermeidung durch moderne Sekretionstests.
Münch. med. Wschr. 112 (1970) 651
- 147 Feifel, G.; W. Lorenz;
A. Heimann; J. Wörsching: Bestimmung der basalen und maximal
stimulierten Magensaftsekretion:
Kritische Untersuchungen zur Durch-
führung, Auswertung und Beurteilung von
Magensekretionstesten.
Klin. Wschr. 50 (1972) 413
- 148 Feifel, G.; B. Kemkes;
E. Geier; A. Heimann: Klinische Untersuchungen zur Problematik
und Gefährdung beim Insulintest.
Langenb. Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum
(1974) 107
- 149 Feifel, G.; P. Falkenberg;
B. Kemkes; E. Geier: Die Problematik des Insulin- Tests als
postoperative Vagotomiekontrolle.
Münch. med. Wschr. 116 (1974) 995
- 150 Feifel, G.: Erfolgskontrollen bei chirurgischer
Therapie; Kap. 29- in: Ulcus- Therapie;
Springer Verlag Berlin- Heidelberg- New
York 1978;
Hrsg.: A.L. Blum; J.R. Siewert
- 151 Feifel, G.: Gastro- duodenale Ulcera und Erosionen.
Kap. 23- in: Chirurgie der Gegenwart,
Bd. II, Urban und Schwarzenberg Verlag
München- Wien- Baltimore 1980;
Hrsg.: R. Zenker; F. Deucher; W. Schink
- 152 Feurle, G.; B. Ketterer;
H.D. Becker; K. Fuchs;
W. Creutzfeldt: Gastrin und Vagus.
Langenb. Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum
(1972) 211
- 153 Forrest, A.P.M.; C.F. Code: Effect of sympathectomy and vagotomy on
the inhibition of insulin of histamine-
induced secretion on separated
(Heidenhain) canine pouches.
Am J. Physiol. 177 (1954) 430

- 54 Frank, H.; E. Kirberger: Eine kolorimetrische Methode zur Bestimmung der "wahren Glucose" und Galaktose im Blut.
Biochem. Zschr. 320 (1950) 359
- 55 Fritsch, W.-P.; T.U. Hausamen; W. Rick; H. Kleybrinck; U. Schacht: Extragastrisches Gastrin und H^+ - Sekretion.
Med. Welt 25 (1974) 1272
- 56 Fritsch, W.-P.; T.U. Hausamen: Zur Differentialdiagnose der Hypergasträmie beim peptischen Ulkus.
Dt. med. Wschr. 99 (1974) 1412
- 57 Froesch, E.R.: Pathophysiologie und Klinik der Hypoglykämien. in: Klinik der inneren Sekretion, S.785; Springer Verlag Berlin-Heidelberg- New York 1978;
Hrsg.: A. Labhart
- 58 Ganong, W.F.: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Springer Verlag Berlin- Heidelberg- New York 1971;
Dt. Übersetzung: W. Auerwald
- 59 Geier, E.: Der Insulintest- Indikation, Technik, Interpretation;
Med. Diss. München 1975
- 60 Gerziri, M.F.; C. Robertson; L.F. Plzak; E.R. Woodward: The effect of sympathectomy and adrenalectomy on the gastric inhibitory property of insulin.
Surg. 43 (1958) 606
- 61 Gillespie, J.E.: The physiological roles of the vagus. in: Postgraduate Gastroenterologie, p. 233;
Bailliere, Tindall and Cassell, London 1966
- 62 Gillespie, G.; J.E. Gillespie; A.W. Kay: An analysis of the insulin test after vagotomy using single and multiple criteria.
GUT 9 (1968) 470
- 63 Gillespie, G.; A.W. Kay; J.E. Gillespie: An assessment of the insulin test.
Brit. J. Surg. 55 (1968) 156
- 64 Gillespie, G.; J.E. Gillespie; A.W. Kay: Response to insulin of the intact stomach in patients with duodenal ulcer.
GUT 10 (1969) 744
- 65 Gillespie, G.; J.B. Elder; J.E. Gillespie; A.W. Kay; C.P. Creau: The long- term stability of the insulin response after vagotomy.
GUT 10 (1969) 1047

- 166 Gillespie, G.; J.B. Elder;
J.E. Gillespie; A.W. Kay;
E.H.G. Campbell: The long term stability of the insulin
test.
Gastroent. 58 (1970) 625
- 167 Gillespie, G.; J.B. Elder;
J.E. Gillespie; A.W. Kay;
G.P. Creau: The short term reproducibility of the
insulin test in peptic ulcer patients.
Gastroent. 59 (1970) 180
- 168 Gillespie, G.; J.B. Elder;
J.S. Smith; F. Kennedy: An analysis of spontaneous acid secretion
and its relation to the insulin response
in normal and duodenal ulcer subjects:
New criteria for Insulin- Test;
Brit. J. Surg. 57 (1970) 855
- 169 Gillespie, G.; J.S. Smith;
F. Kennedy: Application of acid- output criteria for
the insulin test to duodenal ulcer pa-
tients after vagotomy.
Brit. J. Surg. 58 (1971) 296
- 170 Gillespie, G.; J.B. Elder;
J.S. Smith; F. Kennedy;
J.E. Gillespie; A.W. Kay;
E.H.G. Campbell: Analysis of basal acid secretion and its
relation to the insulin response in nor-
mal and duodenal ulcer subjects.
Gastroent. 62 (1972) 903
- 171 Gillespie, G.: Correspondence- Reply of the author.
Gastroent. 63 (1972) 1088
- 172 Goligher, J.C.; C.N. Pulvertaft;
T.T. Irvin; D. Johnston;
B. Walker; R.A. Hall; J. Wilson-
Pepper; T.S. Matheson: Five- to eight- year results of truncal
vagotomy and pyloroplasty for duodenal
ulcer.
Brit. J. med. 1 (1972) 7
- 173 Grassi, G.: My experience of selective vagotomy in
the treatment of ulcer disease.
Acta chir. scand. 136 (1970) 423
- 174 Grassi, G.; C. Orecchia;
B. Schuetz: Early results of the treatment of duo-
denal ulcer by ultra selective vagotomy
without drainage.
Surg. Gynec. Obstet. 136 (1973) 726
- 175 Grassi, G.: Selective totale Vagotomie- in: Vagotomie,
Thieme Verlag, Stuttgart 1976, S. 76;
Hrsg: H. Burge; E.H. Farthmann; G. Grassi;
H.B. Hedenstedt; L.F. Hollander;
H.W. Schreiber; N.C. Tanner
- 176 Gregory, R.A.; H.J. Tracy: The constitution and properties of two
gastrins extracted from dog antral mucosa.
GUT 5 (1964) 103
- 177 Gregory, R.A.; H.J. Tracy: A review of the recent progress in the
chemistry of gastrin.
Am. J. dig. Dis. 11 (1966) 97

- 8 Grossman, M.J.: Some aspects of gastric secretion.
Gastroent. 52 (1967) 882
- 9 Grossman, M.J.: Does vagotomy reduce maximal acid in man?
Gastroent. 63 (1972) 383
- 0 Grossman, M.J.: Insulin test results should be expressed
as a number, not as positive or negative.
Gastroent. 63 (1972) 1089
- 1 Grossman, M.J.: Correspondence- Reply.
Gastroent. 65 (1973) 369
- 2 Gülzow, M.; R. Arendt;
G. Hennighausen: Stimulierung der Magensäuresekretion
durch Pentagastrin "BC".
Dt. Gesundheitsw. 25 (1970) 771
- 3 Gyr, K.; E. Gemenjäger;
A.L. Meier: Zur chirurgischen Behandlung des Gastro-
duodenalulkus.
Schweiz. med. Wschr. 102 (1972) 227
- 4 Hafter, E.: Praktische Gastroenterologie.
Thieme Verlag Stuttgart, 4. Aufl., 1970
- 5 Hafter, E.: Prakt. Gastroenterologie.
Thieme Verlag Stuttgart, 5. Aufl., 1978
- 6 Hall, W.H.: Interpretation of the acid secretory
response to insulin after vagotomy.
Gastroent. 63 (1972) 1087
- 7 Halter, F.: Gastrointestinale Hormone und ihre
Bedeutung für die Diagnostik.
Schweiz. med. Wschr. 99 (1969) 238
- 8 Hansky, J.; C. Soveny;
M.G. Korman: Role of the vagus in insulin- mediated
gastrin release.
Gastroent. 63 (1972) 387
- 9 Hansky, J.; M.G. Korman: Immunoassay studies in peptic ulcer- in:
Clinics in Gastroenterology, Vol. II,
Nr. 2;
Saunders- Philadelphia 1973
- 0 Hautschmann, N.: Vor- und Nachteile der einzelnen Opera-
tionsverfahren beim Ulcus duodeni.
Dtsch. Med. Journal 23 (1972) 43
- 1 Harkins, H.N.; D.H. Hooker: Vagotomy for peptic ulcer; experimental
and clinical studies.
Surg. 22 (1947) 239
- 2 Harkins, H.N.; C.A. Griffith;
L.M. Nyhus: The revised combined operation with
selective gastric vagotomy.
Amer. J. Surg. 33 (1967) 510

- 193 Härtel, A.: Ein neuer Redoxkatalysator für die Blutzuckerbestimmung mit Glucoseoxidase. *Ärztl. Lab.* 14 (1968) 183
- 194 Hart, W.: Neue physiologische und anatomische Gesichtspunkte zur Frage der vagalen Innervation des Magenantrums und ihre Bedeutung für die Magen Chirurgie. *Z. Gastroent.* 4 (1966) 324
- 195 Hart, W.: Die Prüfung der Magensekretion als Grundlage einer individualisierenden Ulkuschirurgie. *Langb. Arch. klin. Chir.* 319 (1967) 258
- 196 Hart, W.; K.H. Welsch; W. Brückner; D. Balser; R.F. Lick; J. Klempa; H. Heymann; W. Schützler: Untersuchungen zur stimulatorischen und inhibitorischen Funktion des Magenantrums. *Z. Gastroenterologie* 6 (1968) 94
- 197 Hart, W.: Methodische Fortschritte in der Ulkuschirurgie und ihre physiologische Begründung. *Münch. Med. Wschr.* 111 (1969) 755
- 198 Hart, W.: Die Funktionsprüfung der Magensekretion aus chirurgischer Sicht. *Med. Klin.* 64 (1969) 231
- 199 Hart, W.: Die Bewertung der Sekretionsteste zur Vermeidung von Indikationsfehlern. *Langenb. Arch. klin. Chir.* 327 (1970) 333
- 200 Hartel, W.: Ulkuschirurgie nach Maß? in: *Das peptische Ulkus*, S. 117; Schattauer Verlag Stuttgart- New York 1973; Hrsg: L. Demling; K. Moser; W. Rösch
- 201 Hartung, H.; V. Schlosser; H.J. Streicher: Bedeutung der Magensaftuntersuchung für die operative Therapie des Gastroduodenalulkus. *Med. Klin.* 64 (1969) 794
- 202 Hassan, M.A.; M. Hobsley: Positioning of vasogastric tube during a gastric secretion study. *Brit. med. J.* 1 (1970) 458
- 203 Hausamen, T.U.; W.P. Fritsch: Die Entwicklung einer physiologischen Methode für die Ulkuschirurgie. *Dt. med. Wschr.* 97 (1972) 1072
- 204 Heberer, G.: Neue Aspekte in der Ulkuschirurgie (Sitzungsbericht). *Ztlbl. Chir.* 51 (1971) 1750

- 05 Hedenstedt, St.; G. Lundquist: Selective gastric vagotomy versus total abdominal vagotomy.
Acta Chir. scand. 131 (1966) 448
- 06 Hedenstedt, St.: Selektiv proximal vagotomi + pyloroplastik.
Nord. Med. 82 (1969) 1226
- 07 Heinz, E.: Die Biochemie der Magensekretion;
Dtsch. Ges. Verd. - Stoffw.Krkh., 23.Tag.
Wien 1965;
Gastroenterologia 107 (1967) 7
- 08 Helwing, E.; H. Heymann;
R. Wenzel: Die Grundlagen der Magensaftanalyse und ihre Bedeutung für die Ulkuschirurgie.
Med. Welt 22 (1971) 1957
- 09 Helwing, E.; H. Heymann;
R. Wenzel; L. Koslowski: Ergebnisse der Magensaftanalyse als Richtlinie für die operative Behandlung des Gastroduodenalulkus.
Med. Welt 23 (1972) 709
- 10 Helwing, E.; H. Heymann;
M. Schmolke; G. Otten; E. Stark: Frühergebnisse mit Vagotomie kombinierter Operationsverfahren zur Behandlung des Ulcus duodeni unter Auswertung des Pentagastrintest.
Med. Welt 26 (1975) 68
- 11 Hendry, W.G.: The Finney- pyloroplasty in gastroduodenal surgery.
Surg. Gynec. Obstet. 116 (1963) 657
- 12 Henman, F.D.: Histamine- the fine tuning of gastrin-induced gastric secretion?
Gastroent. 62 (1972) 692
- 13 Henkel, E.; H.J. Mitzkat: Quantitative Blutzuckerbestimmung- manuell; in: Methodische Fortschritte im medizinischen Laboratorium Bd. III, S.27;
Verlag Chemie, Weinheim- New York 1978;
Hrsg.: A. Engelhardt; H. Lommel
- 14 Herrera, F.; D.R. Kemp;
M. Tsukamoto; M.M. Eisenberg: Insulin inhibition of gastric secretion and motility: the potassium reversal effect.
Surgical Forum, Amer. College of Surgeons Vol 18 (1967) 299
- 15 Heschl, R.; G.P. Tilz: Ein Beitrag zur funktionellen und morphologischen Magendiagnostik.
Wien. Med. Wschr. 120 (1970) 529
- 16 Heschl, R.; R. Zeichen; B. Kassl: Technik und Indikationen der Magensäurebestimmung.
Münch. Med. Wschr. 112 (1970) 2047

- 217 Heymann, H.; D. Bauer;
H. Büchner; W. Hart; F. Holle;
J. Klempa; R. Lick; K.-H.
Welsch: Methodik und Klinik der form- und
funktionsgerechten Operationen des
Gastroduodenalulkus.
Dtsch. med. Wschr. 93 (1968) 754
- 218 Hierholzer, K.; D. Neubert: Endokrinologie I - in: Physiologie des
Menschen, Bd. 18; Urban und Schwarzenberg
Verlag 1977;
Hrsg.: Gauer, Kramer, Jung
- 219 Hiles, C.H.: Gastric secretory response in hypo-
glycemia as produced during insulin
shock therapy.
Am. J. med. Sci. 214 (1947) 667
- 220 Himsworth, R.L.: Compensatory reactions to a lack of
metabolizable glucose.
J. Physiol. 198 (1968) 451
- 221 Himsworth, R.L.: Interference with the metabolism of
glucose by a nonmetabolizable hexose
(3- Methylglucose).
J. Physiol. 198 (1968) 467
- 222 Hinshaw, D.B.: Discussion - Am. J. Surg. 114 (1967) 338
- 223 Hirschowitz, B.J.; D.K. O'Leary: Dose dependence of insulin- stimulated
gastric secretion.
Am. J. Dig. Dis. 9 (1964) 379
- 224 Hirschowitz, B.J.; G. Sachs: Vagal gastric secretory stimulation by
2- Deoxy- D- Glucose.
Am. J. Physiol. 209 (1965) 452
- 225 Hirschowitz, B.J.: Quantitation of inhibition of gastric
electrolyte secretion by insulin in the
dog.
Am. J. Dig. Dis. 11 (1966) 173
- 226 Hirschowitz, B.J.: Characteristics of inhibition of gastric
electrolyte secretion by insulin.
Am. J. Dig. Dis. 11 (1966) 183
- 227 Hirschowitz, B.J.; G. Sachs: Reversal of insulin inhibition of gastric
secretion by intravenous injection of
potassium.
Am. J. Dig. Dis. 11 (1966) 217
- 228 Hirschowitz, B.J.;
R.C. Robbins: Direct inhibition of gastric electrolyte
secretion by insulin independently of
hypoglycemia or the vagus.
Am. J. Dig. Dis. 11 (1966) 199

- 229 Hirschowitz, B.J.; G. Sachs: Insulin effects on gastric secretion and blood electrolytes modified by injected potassium.
Am. J. Dig. Dis. 12 (1967) 7
- 230 Hirschowitz, B.J.; G. Sachs: Insulin inhibition of gastric secretion: reversal by rubidium.
Am. J. Physiol. 213 (1967) 1401
- 231 Hirschowitz, B.J.; G. Sachs: KCl reversal of insulin inhibition and fade in pentagastrin- stimulated gastric secretion.
Am. J. Physiol. 223 (1972) 305
- 232 Hollander, F.: The insulin test for the presence of intact nerve fibers after vagal operations for peptic ulcer.
Gastroent. 7 (1946) 607
- 233 Hollander, F.: Laboratory procedures in the study of vagotomy.
Gastroent. 11 (1948) 419
- 234 Holle, F.; W. Hart: Form- und funktionsgerechte Operation. Ein Grundsatz moderner Ulkuschirurgie.
Langenb. Arch. klin. Chir. 309 (1965) 205
- 235 Holle, F.; W. Hart: Neue Wege der Chirurgie des Gastroduodenalulkus.
Med. Klin. 62 (1967) 441
- 236 Holle, F.: Spezielle Magen Chirurgie.
Springer Verlag Heidelberg- Berlin-New York 1968; Hrsg.: F. Holle
- 237 Holle, F.; H. Heymann;
J. Klempa; R. Lick: Die Vagotomie in der chirurgischen Behandlung des Gastroduodenalulkus.
Med. Klin. 64 (1969) 223
- 238 Holle, F.: Form- und funktionsgerechte Chirurgie des Gastroduodenalulkus.
Ergebn. Chir. Orthop. 54 (1970) 1
- 239 Holle, F.: Die Entwicklung einer physiologischen Methode für die Ulkus- Chirurgie.
Dt. med. Wschr. 97 (1972) 779
- 40 Holle, F.; J. Klempa;
J. Okukubo; F. Schöneich: Die Wirkung der PSV auf die Magensekretion, geprüft durch Scheinfütterung und Insulintest beim Hund mit Pawlow- Nebenan- und Oesophagusfistel.
Langenb. Arch. klin. Chir. Suppl. Chir. Forum (1972) 219

- 241 Holle, H.; H. Bauer; G. Holle; B. Konz; J. Lissner; E. Wünsch: Clinical results of selective proximal vagotomy (SVP) in gastro- duodenal-ulcer (GDU).
A 7- years follow- up- study of 732 cases.
Langenb. Arch. klin. Chir. 330 (1972) 197
- 242 Holle, F.: Individualisierende chirurgische Behandlung des Gastroduodenalulkus;
in: Klinische Gastroenterologie, Band I, S. 226;
Thieme Verlag Stuttgart 1973;
Hrsg: L. Demling
- 243 Hollender, L.F.: Trunkuläre Vagotomie;
in: Vagotomie; S. 44; Thieme Verlag Stuttgart 1976;
Hrsg.: H. Burge; E.H. Farthmann; G. Grassi; St. B. Hedenstedt; L.F. Hollender; H.W. Schreiber; N.C. Tanner
- 244 Hubel, K.A.: Insulin induced gastric acid secretion in young men.
Gastroent. 50 (1966) 24
- 245 Huggett, A.S.G.; D.A. Nixon: Enzymatic determination of blood glucose.
Biochem. J. 66 (1957) 12
- 246 Hultman, E.: Rapid specific method for determination of aldosesaccharides in body fluids.
Nature 183 (1959) 108
- 247 Hunt, J.N.: An interpretation of histamine and insulin tests in patients with peptic ulceration.
Lancet 2 (1950) 397
- 248 Ihre, B.: Human gastric secretion.
Acta med. scand. Suppl. 95 (1938) 1
- 249 Imperati, L.; C. Natale; F. Marinaccio: Acid fundic selective vagotomy of the stomach without drainage in the treatment of duodenal ulcer: technique and results.
Brit. J. Surg. 59 (1972) 602
- 250 Isenberg, J.I.; G.F. Stening; S. Ward; M.J. Grossman: Relation of gastric secretory response in man to dose of insulin.
Gastroent. 57 (1969) 395
- 251 Isenberg, J.I.; G.F. Stening; L. Pitcher; A.M. Brooks: The effect of graded insulin doses on incompletely vagotomized subjects.
Gastroent. 59 (1970) 698

- 252 Isenberg, J.I.: Insulin versus 2- Deoxy- D- Glucose: Or "2- DG or not 2- DG": an unanswered question.
Gastroent 63 (1972) 701
- 253 Jemerin, E.E.; F. Hollander; V.A. Weinstein: A comparison of insulin and food as stimuli for the differentiation of vagal and non- vagal gastric pouches.
Gastroent 1 (1943) 500
- 254 Jögi, P.; G. Ström; B. Uvnäs: The origin in the CNS of gastric secretory impulses induced by hypoglycemia.
Acta physiol. scand. 17 (1949) 212
- 255 Johnson, L.R.; M.J. Grossman: Intestinal hormones as inhibitors of gastric secretion.
Gastroent. 61 (1971) 120
- 256 Johnson, L.R.: Control of gastric secretion: no room for histamine?
Gastroent. 61 (1971) 106
- 257 Johnston, D.H.; B.H. McGraw: Gastric analysis- evaluation of collection techniques.
Gastroent 35 (1958) 512
- 258 Johnston, D.H.; D.G. Thomas; R.G. Checketts; H.L. Duthie: An assessment of postoperative testing for completeness of vagotomy.
Brit. J. Surg. 54 (1967) 831
- 259 Johnston, D.H.; A.R. Wilkinson: Highly selective vagotomy without a drainage procedure in the treatment of duodenal ulcer.
Brit. J. Surg. 56 (1969) 626
- 260 Johnston, D.H.: Indikationen und Ergebnisse der hohen selektiven Vagotomie ohne Drainageoperation bei gastroduodenalen Ulzera. (Sitzungsbericht)
Ztbl. Chir. 51 (1971a) 1750
- 261 Johnston, D.H.; J.C. Goligher: The influence of the individual surgeon and of the type of vagotomy upon the insulin test after vagotomy.
GUT 12 (1971) 963
- 262 Johnston, D.H.; A.R. Wilkinson; C.S. Humphrey; R.B. Smith; J.C. Goligher; E. Kragelund; E. Amdrup: Serial studies of gastric secretion in patients after highly selective vagotomy without a drainage procedure for duodenal ulcer.
II. The insulin test after highly selective vagotomy.
Gastroent. 64 (1973) 12

- 263 Johnston, D.H.; J.W. Pickford; B.E. Walker; J.C. Goligher: Highly selective vagotomy for duodenal ulcer: do hypersecretors need antrectomy?
Brit. Med. J. 1 (1975) 716
- 264 Jordan, P.H.; R. Quintana: Insulin inhibition of gastrin- stimulated secretion.
Gastroent. 47 (1964) 617
- 265 Judd, C.S.; K. Tanaka: Technic of pyloroplasty for duodenal ulcer.
Ann. Surg. 162 (1965) 946
- 266 Judson, W.E.; W. Hollander: Observations on the effects of insulin induced hypoglycemia in patients with angina pectoris.
Proc. New Engl. Cardiovasc. Soc. 12 (1953- 54) 21
- 267 Kaess, H.; R. Gugler; M. Eichelbaum: Untersuchungen über die Magensaftsekretion nach Stimulation mit Pentagastrin.
Klin. Wschr. 46 (1968) 93
- 268 Kahl, H.: Die Bestimmung der nächtlichen Basalsekretion bei Patienten mit Ulkus duodeni.
Zschr. inn. Med. 26 (1971) 400
- 269 Kalk, H.; P.F. Meyer: Blutzuckerspiegel und Magensekretion.
Zschr. f. klin. Med. 120 (1932) 692
- 270 Katsch, G.; H. Kalk: Zum Ausbau der kinetischen Methode für die Untersuchung des Magenchemismus.
Klin. Wschr. 5 (1926) 1119
- 271 Karvinen, E.; M.J. Karvonen: The effect of insulin hypoglycemia on histamine- induced Heidenhain pouch secretion in the dog.
Acta physiol. scand. 27 (1953) 350
- 272 Kasper, H.: Magen- in: Untersuchungsmethoden und Funktionsprüfungen in der inneren Medizin, Bd. II, S.377;
Thieme Verlag Stuttgart 1975;
Hrsg.: H.A. Kühn; H.G. Lasch
- 273 Kay, A.W.: Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCl: An augmented histamine test.
Brit. Med. J. 2 (1953) 77
- 274 Kay, A.W.: Review of the present position of vagotomy; in: Postgraduate Gastroenterology; Bailliere, Tindall and Cassell, London 1966

- 275 Kay, A.W.: Memorial lecture: An evaluation of gastric acid secretion tests. Gastroent. 53 (1967) 834
- 276 Keel, H.J.: Gastrin. Schweiz. Med. Wschr. 96 (1966) 1562
- 277 Keel, H.J.: Die Magensaftuntersuchung. Schweiz. Med. Wschr. 97 (1967) 1079
- 278 Keel, H.J.: Derzeitige Indikationen der Magensaftuntersuchung. Dt. Med. Wschr. 93 (1968) 1659
- 279 Keel, H.J.: Derzeitige Technik der Magensaftuntersuchung. Dt. Med. Wschr. 93 (1968) 1719
- 280 Kemp, D.R.; F. Herrera; J. Isaza; M.M. Eisenberg: On the critical nature of blood sugar levels in the vagal stimulation of gastrin acid secretion in normal and diabetic dogs.
- 281 Kemp, D.R.; F. Herrera; M. Tsukamoto; M.M. Eisenberg: Insulin- potassium effect on gastric acid secretion and antral motility in dogs. Gastroent 54 (1968) 190
- 282 Kennedy, F.; C. Mackay; B.S. Bedi; A.W. Kay: Truncal vagotomy and drainage for chronic duodenal ulcer disease: a controlled trial. Brit. med. J. 2 (1973) 71
- 283 Kennedy, F.; G.W. Johnston; K.D. Macrae: Proximal gastric vagotomy: interim results of a randomized controlled trial. Brit. med. J. 2 (1975) 301
- 284 Killenberg, P.G.; G.G. Cornwell: Effect of insulin hypoglycemia on the human sigmoid colon. Am. J.Dig. Dis. 9 (1964) 221
- 285 Kirsner, J.B.; H. Ford: The gastric secretory response to histalog. J. Lab. Clin. Med. 46 (1955) 307
- 286 Kirsner, J.B.; D. Bock; W.L. Palmer; E. Levin; H. Ford: Variations in basal gastric secretion in man and the evaluation of gastric secretory stimulants. Gastroent. 30 (1956) 779
- 287 Klempa, J.; F. Holle; W. Brückner; K.H. Welsch; H. Haendle: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Brauchbarkeit einer proximalen Vagotomie in der Chirurgie des GDU. Langenb. Arch. klin. Chir. 327 (1970) 438

- 288 Knappe, G.: Funktionsprüfungen bei endokrinen Erkrankungen; in: Taschenbuch klin. Funktionsprüfungen, S. 349; G. Fischer Verlag Stuttgart 1978; Hrsg.: Gitter; Heilmeyer; Brüscke
- 289 Kueller, A.W.; Nasset, E.S.: Relationship of insulin hypoglycemia to intestinal secretion. Am. J. Physiol. 145 (1949) 89
- 290 Knutsson, U.; L. Olbe: Gastric acid response to sham feeding in duodenal ulcer patients before and after antrectomy. Acta physiol. scand. 82 (1971) 33
- 291 Koch, H.: Durchführung und Beurteilung der Magensekretionsanalyse. Dt. med. Wschr. 98 (1973) 938
- 292 Koch, H.: Moderne Aspekte der Ulkustherapie. Med. Welt 25 (1974) 491
- 293 Koch, H.; S. Richter; H.D. Becker: Insulin- oder Pentagastrintest? Med. Welt 25 (1974) 788
- 294 Koch, H.; S. Richter; V. Persitzky: Wie soll man das Ergebnis eines positiven Insulintestes beurteilen? Med. Welt 26 (1975) 2221
- 295 Koelsch, K.A.; K. Vetter; H. Kuntzen; W. Moldenhauer; H. Berndt; H.J. Gütz; G. Wolff: Magen- in: Gastroenterologie, Kap. VI; VEB- G. Fischer Verlag Jena 1974, 2. Aufl. Hrsg.: M. Gülzow; K.A. Koelsch; H. Kuntzen
- 296 Konturek, S.J.; L.R. Johnson: Evidence for an enterogastric reflex for the inhibition of gastric secretion. Gastroent. 61 (1971) 667
- 297 Korkuschko, O.W.; D.M. Jakimento; I.I. Wolostschenko; D. N. Kotko: Alternsveränderungen der motorisch-sekretorischen Funktion des Magens als Ausgangskriterium für die Diagnostik pathologischer Zustände. Zschr. f. Alternsforschung. 25 (1972) 263
- 298 Korman, M.G.; J. Hanky; G.A.E. Coupland; V.H. Cumberland: Serum gastrin response to insulin hypoglycemia: studies after parietal cell vagotomy and after selective gastric vagotomy. Scand. J. Gastroent. 8 (1973) 235
- 299 Koskowski, W.; M. Mahfouz: Insulin and gastric secretion. Arch. int. pharmacodyn. CV III (1956) 225

- 300 Kothe, W.; A.W. Pöge;
H. Albert; J. Walther: Die quantitative H^+ - Betrachtung des
Magensaftes als Grundlage für die form-
und funktionsgerechte Magen Chirurgie.
Ztbl. Chir. 96 (1971) 529
- 301 Krebs, P.: Ulkustherapie ohne ätiologische
Konzeption?
Münch. Med. Wschr. 112 (1970) 256
- 302 Krentz, K.: Moderne Magendiagnostik.
Med. Klin. 64 (1969) 2117
- 303 Krentz, K.: Indikationsfehler bei der Wahl der Opera-
tionsverfahren im Hinblick auf Anamnese,
klinischen, röntgenologischen und biob-
tisch- operativen Befund sowie das Le-
bensalter der Patienten.
Langenb. Arch. klin. Chir. 327 (1970) 328
- 304 Krippaehne, W.W.: Discussion.
Am. J. Surg. 114 (1967) 338
- 305 Kronborg, O.: The activation of gastric acid secretion
by insulin hypoglycemia.
Scand. J. Gastroent. 5 (1970) 481
- 306 Kronborg, O.: The insulin test. Review.
Scand. J. Gastroent. 5 (1970) 561
- 307 Kronborg, O.: Methods and results of repeated insulin
tests in patients with duodenal ulcer.
Scand. J. Gastroent. 5 (1970) 577
- 308 Kronborg, O.: Pre- and postoperative insulin tests in
patients with duodenal ulcer.
Scand. J. Gastroent. 5 (1970) 687
- 309 Kronborg, O.: Dose dependence of insulin- activated
gastric acid secretion in patients with
duodenal ulcer before and after vagotomy.
Scand. J. Gastroent. 6 (1971) 33
- 310 Kronborg, O.: The stability of the insulin test result
after truncal and selective vagotomy and
drainage for duodenal ulcer.
Scand. J. Gastroent. 6 (1971) 637
- 311 Kronborg, O.: The short- time stability of the insulin
test result after truncal and selective
vagotomy for duodenal ulcer.
Scand. J. Gastroent. 7 (1972) 609

- 312 Kronborg, O.: A comparison of gastric acid secretion after highly selective vagotomy without drainage and selective vagotomy with a pyloroplasty. Scand. J. Gastroent. 7 (1972) 615
- 313 Kronborg, O.; F. Stadil; J. Rehfeld; P.M. Christiansen: Relationship between serum gastrin concentrations and gastrin acid secretion in duodenal ulcer patients before and after selective and highly selective vagotomy. Scand. J. Gastroent. 8 (1973) 491
- 314 Kronborg, O.; P. Madsen: A controlled randomized trial of highly selective vagotomy versus selective vagotomy and pyloroplasty in the treatment of duodenal ulcer. GUT 16 (1975) 268
- 315 Kruse- Jarres, J.D.: Blutglucose- in: Klinische Chemie in Einzeldarstellungen, Band III; Thieme Verlag Stuttgart 1979; Hrsg.: H. Breuer; H. Büttner; G. Hillmann; D. Stamm
- 316 La Barre, J.: Les fonctions contractile et sécrétoires de l'estomac en rapport avec variations du métabolisme glucidique. Bull. Acad. med. Belg. 1 (1931) 589
- 317 La Barre, J.; de Cespedes, C.: Sur l'origine parasympathique de l'hypersecretion gastrique consicutive a l'administration d'insuline. Compt. rend. Soc. Biol. 106 (1931) 486
- 318 Labhart, A.: Das Nebennierenmark; in: Klinik der inneren Sekretion, S.423; Springer Verlag Berlin- Heidelberg- New York 1978; Hrsg.: A. Labhart
- 319 Landgraf, R.: Priv. Doz., Med. Univ. Klinik Innenstadt München; persönliche Mitteilung 1978
- 320 Landor, J.H.: Gastric secretory tests and their relevance to surgeons. Surgery 65 (1969) 523
- 321 Lang, N.; K. Hoffmann; L. Breitenstein: Psychosomatische Untersuchungen beim Ulcus duodeni. Verh. dt. Ges. Inn. Med. 71 (1965) 397

- 322 Langer, L.: Pentagastrin- and insulin- induced secretion in diabetes mellitus. Acta med. scand. 191 (1972) 471
- 323 Lapp, F.W.; H. Dibold: Magentätigkeit in ihrer Beziehung zum Blutzuckerspiegel. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 173 (1932) 550
- 324 Largiader, F.: Segmentäre Magenresektion und Vagotomie bei Ulcus duodeni. Schweiz. med. Wschr. 101 (1971) 1204
- 325 Largiader, F.; H. Säuberli; P. Deyhle; S. Jenny; H.J. Nüesch; W. Vetter; R. Ammann: Der Hollander- Test: ungeeignete Methode zur Erfolgsbeurteilung nach proximaler selektiver Vagotomie. Schweiz. med. Wschr. 105 (1975) 430
- 326 Laszlo, J.: A warning against the simultaneous use of insulin and 2- Deoxy- D- Glucose. Gastroent 65 (1973) 367
- 327 Lee, I.M.; Thompson, P.H.: Dose response of gastric secretion and electrolyte output in pylorus- ligated rats to insulin hypoglycemia. Experimentia (Basel) 23 (1967) 300
- 328 Leube, W.: Diagnostik der Magenkrankheiten. Dtsch. Arch. klin. Med. 33 (1883) 1
- 329 Levin, E.; J.B. Kirsner; W.L. Palmer; C. Butler: Nocturnal gastric secretion. Arch. Surg. 56 (1948) 345
- 330 Levin, E.K.; J.B. Kirsner; W.L. Palmer: A simple measure of gastric secretion in man. Comparison of one hour basal secretion, histamine secretion, and twelve hour nocturnal gastric secretion. Gastroent. 19 (1951) 88
- 331 Liavag, I.; M. Roland: Selective proximal vagotomy in the treatment of gastroduodenal ulcers. Scand. J. Gastroent. 8, Suppl. 20 (1973) 10 - 11
- 332 Lierse, W.: Die Innervation des Magens durch den N. Vagus; in: Vagotomie, Thieme Verlag Stuttgart 1976, S. 9; Hrsg.: H. Burge; E.H. Farthmann; G. Grassi; S. Hedenstedt; L.F. Hollender; H.W. Schreiber; N.C. Tanner
- 333 Lick, R.F.: Die physiologische Bedeutung von Gastrin. Med. Klin. 64 (1969) 234

- 334 Lick, R.F.: Die Bedeutung gastrointestinaler und extragastraler Hormone für die Ulcuspathogenese und die chirurgische Indikation.
Lang. Arch, klin. Chir. 327 (1970) 339
- 335 Lindenschmidt, Th.O.: Mögliche und vermeidbare Fehler bei chirurgischen Indikationen.
Langenb. Arch. klin. Chir. 327 (1970) 430
- 336 Lisewski, G.: Funktionsprüfungen des Magen- Darm-Traktes.
in: Taschenbuch klinischer Funktionsprüfungen, G. Fischer Verlag Stuttgart-New York 1978;
Hrsg.: A. Gitter, L. Heilmeyer; G. Brüscke
- 337 Lorenz, H.J.; W. Schwartz: Zum gegenwärtigen Stand der Magensafttitration.
Z. inn. Med. 25 (1970) 940
- 338 Lott, I.A.; K. Turner: Evaluation of Trinder's Glucose Oxidase Method for measuring glucose in serum and urin.
Clin. Chem. 21 (1975) 1754
- 339 Lyndon, P.J.; M.J. Greenall; R.B. Smith; J.C. Goligher; D. Johnston: Serial insulin tests over a five- year period after highly selective vagotomy for duodenal ulcer.
Gastroent 69 (1975) 1188
- 340 Lythgoe, J.P.: Comparison of the insulin and electrical stimulation tests for completeness of vagotomy.
Brit. Med. J. 1 (1961) 1196
- 341 Mc.Guigan, I.E.: Immunochemical studies with synthetic human gastrin.
Gastroent. 54 (1968) 1005
- 342 Mc.Guigan, I.E.: Gastric mucosal intracellular localization of gastrin by immunofluorescence.
Gastroent. 55 (1968) 315
- 343 Mc.Guigan, I.E.; W.L. Trudeau: Studies with antibodies to gastrin: radioimmunoassay in human serum and physiological studies.
Gastroent 58 (1970) 139
- 344 Madarasz, Z.; R. Vogel; K. Küpfer; F. Halter: Aussagekraft postoperativer Magensekretionsuntersuchungen zur Vollständigkeit einer Vagotomie.
Helv. Chir. Acta 38 (1971) 188

- 345 Mahl, G.: Effectiv chronic fear on gastric secretion of HCl in dogs.
Psychosom. Med. 11 (1949) 30
- 346 Mahler, P.: Beiträge zur Chemie des menschlichen Magensaftes.
Wien. Arch. Inn. Med. 19 (1930) 413
- 347 Maiwald, L.; W. Berg;
G. Fickeis: Gleichzeitige intragastrale Messung von Proteolyse und pH-Änderung im Magenchymus mit Hilfe des Autoanalysers und der Endoradiosonde.
Med. Welt 22 (1971) 1895
- 348 Maiwald, L.: Erweiterte Verfahren der Magenfunktionsdiagnostik; in: Gastroenterologie und Stoffwechsel, Band 4;
G. Thieme Verlag Stuttgart 1973;
Hrsg.: H. Bartelheimer; H.A. Kühn;
V. Becker
- 349 Makhlof, G.M.; J.P.A. Mc.Manus;
W.J. Card: A comparative study of the effects of gastrin, histamin, histalog and mecholane on the secretory capacity of the human stomach in two normal subjects over 20 months.
GUT 6 (1965) 525
- 350 Makhlof, G.M.; J.P.A. Mc.Manus;
W.J. Card: A quantitative statement on the two component hypothesis of gastrin secretion.
Gastroent. 51 (1966) 149
- 351 Makhlof, G.M.; W.J. Card;
J.P.A. Mc.Manus: The effects of gastrin on gastric secretion.
in: Postgraduate Gastroenterology, 173;
Bailliere, Tindall and Cassell, London 1966
- 352 Makhlof, G.M.: Measures of gastric acid secretion in man.
Gastroent. 55 (1968) 423
- 353 Marks, I.N.; S.A. Komarov;
H. Shay: Maximal acid secretory response to histamine and its relation to parietal cell mass in the dog.
Am. J. Physiol. 199 (1960) 579
- 354 Marini, G.A.; H.A. Schmidt: Magen- in: Klinische Pathophysiologie, S. 704; Thieme Verlag Stuttgart 1973;
Hrsg.: W. Siegenthaler
- 355 Mason, M.C.; G.R. Giles; N.G. Graham; C.G. Clark; J.C. Goligher: An early assessment of selective and total vagotomy.
Brit. J. Surg. 55 (1968) 677

- 356 Mason, M.C.; G.R. Giles: Evaluation and simple modifikation of the gastrin test.
GUT 10 (1969a) 375
- 357 Mason, M.C.; G.R. Giles: The postoperative insulin test- a further assessment.
Brit. J. Surg. 56 (1969) 384
- 358 Maybury, N.K.; R.G. Faber; M. Hobsley: Post- vagotomy insulin test: improved predictability of ulcer recurrence after corrections for height and collection errors.
GUT 18 (1977) 449
- 359 Melrose, A.G.; R.J. Russel; A. Dick: Gastric mucosal structure and function after vagotomy.
GUT 5 (1964) 546
- 360 Mertz, D.P.; W. Hoppe; G.Poser: Über die maximale osmotische Konzentrierung des Magensaftes.
Klin. Wschr. 46 (1968) 85
- 361 Mertz, D.P.: Bestimmung der maximalen Säuresekreationsleistung der Magenschleimhaut.
Med. Klin. 64 (1969) 237
- 362 Mertz, D.P.: Nukleotidstoffwechsel und Magensäuresekretion.
Klin. Wschr. 48 (1970) 831
- 363 Meyer, K.A.; P.A. Rosi; I.F. Stein: Studies on vagotomy in the treatment of peptic ulcer.
Surg. Gynec. Obstet. 86 (1948) 524
- 364 Meyer, W.; H.Kivelitz; H. Petersen; E. Katoh; C.E. Brölsch; H. Laturnus; G. Florack; K. Kremer: Zur chirurgischen Therapie des gastroduodenalen Ulkus.
Med. Welt 27 (1976) 181
- 365 Meyers, F.H.; E. Jawetz; A. Goldfien: Lehrbuch der Pharmakologie, Kap. 36; Springer Verlag Berlin- Heidelberg- New York 1975
übersetzt: B. Lemmer; G. Wiethold
- 366 Miederer, S.E.; P. Deyhle; R. Ottenjann: Gegenseitiger Einfluß intestinaler Hormone auf die Magensekretion.
Med. Welt 21 (1970) 1865
- 367 Miederer, S.E.; O. Stadelmann: Physiologie und Pathophysiologie der Magensekretion.
Med. Klin. 66 (1971) 1587
- 368 Misher, A.; F.P. Brooks: Elecreical stimulation of hypothalamus and gastric secretion in the albino rat.
Am. J. Physiol 211 (1966) 403

- 369 Mitzkat, H.J.: Insulinallergie und Insulinresistenz.
Dtsch. med. J. 20 (1969) 676
- 370 Moberg, S.; S. Hedenstedt: Selective proximal vagotomy. A three
year follow up.
Scand. J. Gastroent. 8 Suppl. 20 (1973) 9
- 371 Moore, F.D.: Follow-up of vagotomy in duodenal ulcer.
Gastroent. 11 (1948) 442
- 372 Moore, E.W.; R.W. Scarlata: The determination of gastric acidity by
the glass electrode.
Gastroent. 49 (1965) 178
- 373 Moore, E.W.: The terminology and measurement of
gastric acidity.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 140 (1967) 866
- 374 Morrissey, S.; D.N. Stephens: The role of the posterior hypothalamus
in gastric acid secretion.
J. Physiol. (London) 221 (1972) 14
- 375 Morrison, B.; C.J. Scotland;
A. Fleck: The determination of plasma glucose in a
diabetic clinic.
Clin. Chem. Acta 39 (1972) 301
- 376 Müller, J.: Untersuchungsmethoden der Nebennieren-
rinden- Funktion.
in: Klinik der inneren Sekretion, S. 385;
Springer Verlag Berlin- Heidelberg- New
York 1978;
Hrsg.: A. Labhart
- 377 Mühe, E.; G. Büttner: Bedeutung des Gastrins und der durch
Vagotomie induzierten Hypergastrinämie.
Klin. Arzt 6 (1977) 515
- 378 Müller, K.; A. Meier- Peter: Forderungen an die moderne Magensaft-
untersuchung.
Dt. med. Journal 22 (1971) 337
- 379 Murray, J.G.: Vagal nerve regeneration;
in: Postgraduate Gastroenterology, 233;
Bailliere, Tindall and Cassell,
London 1966
- 380 Myren, J.; L.S. Semb: Basal and histamin- stimulated gastric
secretion and acidity in duodenal ulcer.
Gastroenterologia 97 (1962) 39
- 381 Nakajima, S.; D.F. Magee: Duodenal acidification on gastric secre-
tion.
Gastroent. 60 (1971) 342

- 382 Necheles, H.; W.H. Olson; R. Morris: Effect of hypoglycemia on gastric motility.
Am. J. Physiol. 129 (1940) 429
- 383 Necheles, H.; W.H. Olson; R. Morris: Depression of gastric motility by insulin.
Am. J. Dig. Dis. 8 (1941) 270
- 384 Necheles, H.; W.H. Olson; W. Scruggs: The effect of insulin on gastric secretion.
Fed. Proc. 1 (1942) 62
- 385 Nilsson, G.; J. Simon; R.S. Yalow; S.A. Berson: Plasma gastrin and gastric acid responses to sham feeding and feeding in dogs.
Gastroent. 63 (1972) 51
- 386 Nilsson, G.: Regulationsmechanismen der Magensäuresekretion; in: Vagotomie, S. 14; Thieme Verlag Stuttgart 1976; Hrsg.: H. Burge; E.H. Farthmann; G. Grassi; S. Hedenstedt; L.F. Hollender; H.W. Schreiber; N.C. Tanner
- 387 Nobles, E.R.: Vagotomy and gastroenterostomy, 15- year follow up of 175 patients.
Am. J. Surg. 32 (1966) 177
- 388 Noorgaard, R.P.; D.E. Polter; J.W. Wheeler; I.S. Fordtran: Effect of long- term anticholinergic therapy on gastric acid secretion, with observations on the serial measurement of peak histalog response.
Gastroent. 58 (1970) 750
- 389 Norton, L.; E. Fuchs; B. Eisemann: Gastric secretory response to pressure on vagal nuclei.
Am. J. Surg. 123 (1972) 13
- 390 Nundy, S.; J.H. Baron: An evaluation of the Hollander test by graded vagotomy in the dog.
GUT 14 (1973) 665
- 391 Nyhus, L.M.; N.D. Chapman; R.V. De Vito; H.N. Harkins: The control of gastric release.
Gastroent. 39 (1960) 582
- 392 Oberhelman, H.A.; L.R. Dragstedt: Effect of vagotomy on the gastric secretory response to histamin.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 67 (1948) 336
- 393 Okada, S.; K. Kuramochi; T. Tsukahara; T. Coinoue: Pancreatic function IV. The humoneural regulation of the gastric, pancreatic and biliary secretions.
Arch. Int. Med. Exper. 43 (1929) 446

- 94 Olbe, L.: Potentiation of sham feeding response in Pawlow pouch dogs by subthreshold amounts of gastrin with and without acidification of denervated antrum. Acta Physiol. Scand. 61 (1964) 244
- 95 Olbe, L.: Effects of vagotomy on gastric acid secretion. in: Vagotomy - last advances Ed.: F. Holle; S. Andersson; Springer Verlag Berlin- Heidelberg- New York 1974
- 96 Olson, W.H.; H. Necheles: Initial depression of human gastric secretion by insulin. Gastroent. 24 (1953) 362
- 97 Olson, W.H.; H. Necheles: Primary depression of gastric secretion by insulin in normal man. JAMA 159 (1955) 1013
- 98 Ottenjann, R.: Moderne Methoden zur Bestimmung der Magensekretion. Med. Klin. 62 (1967) 489
- 99 Ottenjann, R.: Die Wirkung der verschiedenen Sekretionsstimulantien in ihrer Bedeutung für die Magenfunktionsdiagnostik. Ärztl. Lab. 13 (1967) 94
- 00 Ottenjann, R.: Die Physiologie der Magensekretion und ihre klinische Bedeutung. Münch. Med. Wschr. 109 (1967) 2063
- 01 Ottenjann, R.; F. Gall; K. Elster: Tumorförmige Hyperplasie der Magenschleimhaut bei Zollinger- Ellison-Syndrom. Dtsch. med. Wschr. 92 (1967) 1538
- 02 Ottenjann, R.: Moderne Sekretionsanalysen des Magens. Fortschr. Med. 86 (1968) 1087
- 03 Ottenjann, R.: Die Regulation der Magensekretion. Med. Klin. 63 (1968) 1580
- 04 Ottenjann, R.; H. Demand; E. Link: Studies on the 2 component theory of gastric secretion. Digestion 1 (1968) 81
- 05 Ottenjann, R.; H. Peters: Gastrale Sekretionsanalysen bei Zollinger- Ellison- Syndrom. Klin. Wschr. 46 (1968) 870
- 06 Ottenjann, R.: Spezielle Untersuchungsmethoden. in: der kranke Magen, S. 64; Urban und Schwarzenberg Verlag München- Berlin- Wien 1970; Hrsg.: L. Demling

- 407 Ottenjann, R.: Magensekretionsanalyse.
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970) 2307
- 408 Ottenjann, R.: Voruntersuchungen und Indikation zu
Späteingriffen am operierten Magen.
Med. Klin. 67 (1972) 475
- 409 Ottenjann, R.; W. Rösch;
P. Deyhle: Der Einfluß von Depot- Glucagon auf die
Magensekretion beim Menschen.
Med. Klin. 67 (1972) 479
- 410 Ottenjann, R.: Säureanalyse am resezierten Magen.
Dtsch. med. Wschr. 97 (1972) 96
- 411 Ottenjann, R.: Sekretionsanalysen des Magens.
in: Klinische Gastroenterologie, Band I,
S. 173;
Thieme Verlag Stuttgart 1973
Hrsg.: L. Demling
- 412 Ottenjann, R.: Peptisches Ulkus und gastrointestinale
Hormone.
in: Das peptische Ulkus, S. 31;
Schattauer Verlag Stuttgart- New York
1973;
Hrsg.: L. Demling; K. Moser; W. Rösch
- 413 Ottenjann, R.: Magensekretionsanalyse- Pro und Contra.
Fortschr. Med. 92 (1974) 266
- 414 Ottenjann, R.; G. Lux: Diagnostische Voraussetzungen: Endos-
kopie, Sekretionsanalyse, Gastrinbestim-
mung. in: Vagotomie, S. 34;
Thieme Verlag Stuttgart 1976;
Hrsg.: H. Burge, E.H. Farthmann; G.
Grassi; St.B. Hedenstedt; L.F. Hollender;
H.W. Schreiber; N.C. Tanner
- 415 Paloska, F.; Ch. Buch; J. Krauß; Unsere Erfahrungen mit der Vagotomie und
E. Sander; H.G. Baars; U. Schulz: Pyloroplastik.
Ztbl. Chir. 97 (1972) 971
- 416 Palmer, W.L.: Causality in peptic ulcer.
Arch. intern. Med. 106 (1960) 786
- 417 Passaro, E.; H. Gordon: Gastric seceretory tests- Pro and Con.
Am. J. Surg. 114 (1967) 333
- 418 Paulson, M.; E.S. Gladsden: Medical aspects of vagotomy for peptic
ulcer, including observations on the
clinical value of the insulin test and
on postoperative criteria for the
completeness of bilateral gastric vagus
section.
Bull. John Hopkins Hosp. 81 (1947) 107

- 419 Pavlov, I.P.: Die Arbeit der Verdauungsdrüsen-Vorlesungen. Autorisierte Übersetzung aus dem Russischen von A. Walther; J.F. Bergmann Verlag, Wiesbaden 1898
- 420 Pavlov, I.P.: The work of the digestive glands. Charles Griffin, London 1910 (2nd edition)
- 421 Payne, R.A.; A.G. Cox: Comparison of the gastric secretory response to pentagastrin and to insulin. Gastroent. 56 (1969) 882
- 422 Pedersen, S.A.; K. Roed-Petersen: Et dødsfald i relation til insulintest. Ugeskr. Laeg. 140 (1978) 1621 (Sygehus Odense)
- 423 Peters, H.: Zur Physiologie der Magensäuresekretion und deren Bedeutung für die Ulkuschirurgie. Med. Klin. 65 (1970) 2246
- 424 Petrides, P.; L. Weiss; G. Löffler; O. Wieland: Diabetes mellitus. Urban und Schwarzenberg Verlag München-Berlin-Wien, 3. Aufl. 1976; Hrsg.: P. Petrides; L. Weiss; G. Löffler; O. Wieland
- 425 Persner, L.; M.I. Grossman: The mechanism of vagal stimulation of gastric acid secretion. Gastroent. 28 (1955) 493
- 426 Phillip, J.; M. Classen: Wechselwirkungen gastrointestinaler Hormone. Med. Welt 25 (1974) 495
- 427 Pickett, A.D.; E.I. van Liere: The effect of anoxia in gastric secretion from Pavlov and Heidenhain pouch dogs. Am. J. Physiol. 127 (1939) 637
- 428 Pöge, A.W.; J. Walther: Eine Methode zur Bestimmung der Wasserstoffionen des Magens. Dtsch. Z. Verdau. Stoffw. Krkht. 29 (1969) 75
- 429 Pöge, A.W.; J. Walther: Der Einfluß des Untersuchungszeitpunktes bei der Bestimmung des pH-Wertes im ausgeheberten Magensaft. Dtsch. Z. Verdau. Stoffw. Krkht. 31 (1971) 11
- 430 Popiela, T.; Z. Szafran; H. Szafran: More on the 2- Deoxy- D- Glucose problem. Gastroent. 65 (1973) 367

- 431 Pritchard, G.R.; C.A. Griffith; A physiologic demonstration of the anatomic distribution of the vagal system to the stomach.
H.N. Harkins:
Surg. Gyn. Obstet. 126 (1968) 791
- 432 Pusch, H.-J.; W.O. Strik; Der diagnostische Wert einzelner Untersuchungsverfahren bei den wichtigsten Magenenerkrankungen.
W. Liebscher:
Med. Welt 24 (1973) 1685
- 433 Quirarte, C.; E.R. Woodward; Glucagon and inhibition of gastric secretion.
L.R. Dragstedt:
Arch. Surg. 93 (1966) 475
- 434 Read, R.C.; I.F. Doherty: Hollander test may cause dangerous arrhythmia.
JAMA 210 (1969) 2005
- 435 Read, R.C.; I.F. Doherty: Cardiovascular effects of induced insulin hypoglycemia in man during the Hollander test.
Am. J. Surg. 119 (1970) 155
- 436 Read, R.C.; B.W. Thompson; Conversion of Hollander tests in man from positive to negative.
W.H. Hall:
Arch. Surg. 104 (1972) 537
- 437 Rehfuß, M.E.: Diagnosis and treatment of diseases of the stomach.
W.B. Saunders Company, Philadelphia 1927
- 438 Rehner, M.; W. Koch: Die Beziehung zwischen dem submaximalen Betazol- und dem Insulintest als Kriterium zur Indikation bionormer nichresezierender Operationsverfahren beim Ulcus ventriculi sine duodeni.
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970) 638
- 439 Reichel, K.; W. Zacharias Bewertung einzelner Sekretionsteste für die Ulkuschirurgie.
Langenb. Arch. klin. Chir. 327 (1970) 430
- 440 Retiene, K.; M. Neubauer: Endokrine Organe
in: Untersuchungsmethoden und Funktionsprüfungen in der inneren Medizin,
S. 527, Band II;
Thieme Verlag Stuttgart 1975;
Hrsg.: H.A. Kühn; H.G. Lasch
- 441 Richterich, R.: Klinische Chemie- Theorie und Praxis.
Akad. Verlagsgesellschaft, Frankfurt/
Main 1968;
Hrsg.: R. Richterich
- 442 Rick, W.: Klinische Chemie und Mikroskopie.
Springer Verlag Berlin- Heidelberg-
New York 1972
Hrsg.: W. Rick

- 443 Ridley, P.T.; F.P. Brooks: Alterations in gastric secretion following hypothalamic lesions producing hyperphagia.
Am. J. Physiol. 209 (1965) 319
- 444 Robbins, R.C.; D.K. O'Leary; B.J. Hirschowitz: Inhibition of gastric secretion by insulin apparently not related directly to hypoglycemia.
Clin. Res. 11 (1963) 58
- 445 Robbs, J.V.; S. Bank; I.N. Marks; J.H. Louw: Selection of operation for duodenal ulcer based on acid secretory studies-a reappraisal.
Brit. J. Surg. 60 (1973) 601
- 446 Roholm, K.: Clinical investigations into the effect of intravenous injection of insulin.
Acta Med. Scand. 73 (1930) 472
- 447 Ross, B.; A.W. Kay: The insulin test after vagotomy.
Gastroent. 46 (1964) 379
- 448 Rovelstad, R.A.: Gastric analysis.
Gastroent. 45 (1963) 90
- 449 Rowe, C.R.; K.S. Grimson; B.H. Flowe; C.K. Lyons; F.H. Longino; H.M. Taylor: Early and late effects of vagotomy on gastric secretions and motility.
Surgery 32 (1952) 226
- 450 Ruoff, H.-J.; K.-Fr. Sewing: Hemmung der Magensaftsekretion von Hühnern durch Atropin, Insulin und 2- Desoxy- D- Glucose.
Naunyn- Schmiedeberg. Arch. Pharm. 273 (1972) 219
- 451 Sawyers, J.L.; H.W. Scott; W.H. Edwards; H.J. Shull; D.H. Law: Comparative studies of the clinical effects of truncal and selective gastric vagotomy.
Am. J. Surg. 115 (1968) 165
- 452 Seelig, H.P.: Gastrin
in: Gastroenterologie und Stoffwechsel, Band I;
Thieme Verlag Stuttgart 1972;
Hrsg.: H. Bartelheimer; H.A. Kühn;
V. Becker; F. Stelzner
- 453 Semb, L.S.; J. Myren: The physiology of gastric secretion.
Universitets Forlaget, Oslo 1968
- 454 Sharick, P.R.; D.A. Campbell: Gastric secretory response to insulin hypoglycemia: influence of insulin dosage and blood sugar level.
Am. J. med. Sci. 221 (1951) 364

- 455 Shay, H.; D. Sun; B. Dlim;
E. Weiss: Gastric secretory response to emotional stress in an case of duodenal ulcer. J. appl. Physiol. 12 (1958) 461
- 456 Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie. Thieme Verlag Stuttgart 1976; Hrsg.: W. Siegenthaler
- 457 Simnitzky, S.S.: Klin. Wschr. 5 (1926) 1545
- 458 Simici, M.D.; M. Popesco;
G. Diculesco: L'action de l'insuline sur la secretion de l'estomach a l'etat normal et pathologique. Arch. d. mal. de l'app. digestif. 17 (1927) 28
- 459 Sjödin, L.: Potentation of the gastric secretion response to sham feeding in dogs by infusions of gastrin and pentagastrin. Acta physiol. scand. 85 (1972) 24
- 460 Smith, J.S.; G. Gillespie;
J.B. Elder; J. Gillespie;
A.W. Kay: Time of conversion of insulin response after vagotomy. Gastroent. 62 (1972) 912
- 461 Spencer, J.; G.P. Burus;
F. Cheng; A.G. Cox; R.B.
Welbourn: Differences between males and females in the Hollander insulin test. GUT 10 (1969) 307
- 462 Spencer, J.; M.J. Grossman: The gastric secretory response to insulin: an "all- or- none" phenomenon? GUT 12 (1971) 891
- 463 Spring, R.; J. Ammann; B. Vogt: Erfahrungen mit Vagotomie und Pyloroplastik. Helv. chir. Acta 39 (1972) 297
- 464 Stahlheber, H.; M.M. Forell: Über den praktischen Wert verschiedener Magensäurebestimmungen. Münch. Med. Wschr. 109 (1967) 1054
- 465 Stalder, G.A.; M.E. Shils;
S.C. Chiang: The use of 2- deoxy- D- glucose to test surgical vagectomies in dogs. Helv. med. Acta 34 (1968) 443
- 466 Stalder, G.A.: Zur Frage der klinischen Verwendbarkeit des 2- Desoxy- D- Glucose- Testes für die Prüfung der Vagusfunktion. Schweiz. med. Wschr. 100 (1970) 1218
- 467 Stalder, G.A.; H.R. Schultheiss;
M. Allgower: Use of 2- Deoxy- D- Glucose for testing completeness of vagotomy in man. Gastroent. 63 (1972) 552
- 468 Statistisches Bundesamt
Wiesbaden: Amtliche Mitteilungen über die Statistik der Todesfälle im Jahre 1978. Wiesbaden 1978

- 469 Steger, H.; F. Weiss: Untersuchungen über die nächtliche Sekretion am operierten Magen. Z. Gastroent. 83 (1955) 167
- 470 Stein, J.F.; K.A. Meyer: Studies on vagotomy in the treatment of peptic ulcer.
I. The use of insulin in testing the completeness of vagotomy. Surg. Gynec. Obstet. 86 (1948) 473
- 471 Stempien, S.J.; J.D. French; A. Dagradi; H.J. Movius; R.W. Porter: The early and delayed phases of gastric acid secretion in response to insulin hypoglycemia. Gastroent. 34 (1958) 11
- 472 Stempien, S.J.: Insulin gastric analysis: Technic and interpretations. Am. J. Dig. Dis. 7 (1962) 138
- 473 Stempien, S.J.; E.R. Lee; A.E. Dagradi: Clinical appraisal of gastric analysis. Am. J. Dig. Dis. 13 (1968) 21
- 474 Stempien, S.J.: Comment- The gastrin insulin test: is it reliable? GUT 10 (1969) 695
- 475 Stempien, S.J.: Critique of test of maximal gastric acid secretion including insulin. Gastroent. 58 (1970) 597
- 476 Stempien, S.J.: A note of the hazards of "maximal" insulin tests. Gastroent 60 (1971) 345
- 477 Stempien, S.J.: How should insulin test results be reported? Gastroent. 65 (1973) 368
- 478 Stening, G.F.; J.I. Isenberg: Insulin- induced acid secretion after partial vagotomy in dogs and cats. Am. J. Physiol. 217 (1969) 962
- 479 Stevens, J.F.: Determination of glucose by an automatic analyzer. Clin. Chem. Acta 32 (1971) 199
- 480 Stork, H.: Schnellbestimmung mit Hexokinase. in: Methodische Fortschritte im medizinischen Laboratorium, Band III, S. 24; Verlag Chemie Weinheim- New York 1978; Hrsg.: A. Engelhardt; H. Lommel
- 481 Streicher, H.-J.; H. Hartung; V. Schlosser: Magensaftanalyse und differenzierte chirurgische Therapie des Gastroduodenal-ulkus. Dtsch. med. Wschr. 95 (1970) 230

- 482 Stutzer, H.; H.G. Berger: Fehler bei der Bestimmung der Basalsekretion des Magens.
Med. Klin. 67 (1972) 48
- 483 Sun, D.C.H.; H. Shay: Basal gastric secretion in duodenal ulcer patients: its considerations in evaluation of gastric secretory inhibitors or stimulants.
J. appl. Physiol. 11 (1957) 148
- 484 Sun, D.C.H.; H. Shay: Mechanism of action of insulin hypoglycemia on gastric secretion in man.
J. appl. Physiol. 15 (1960) 697
- 485 Sun, D.C.H.: Gastric Analysis procedures in: Gastroenterology, Vol. I, p. 310; W.B. Saunders, Philadelphia- London 1968
Ed.: H.L. Bockhus
- 486 Sun, D.C.H.: Disorders of gastric secretion in: Gastroenterology, Vol. II p. 340; W.B. Saunders, Philadelphia- London 1968
Ed.: H.L. Bockhus
- 487 Schaefer, H.: "Psychosozialer Stress" und koronare Herzerkrankung. Verhandlungsbericht. Springer Verlag Berlin- Heidelberg- New York 1977;
Hrsg.: M.J. Halhuber
- 488 Schapiro, H.; A.I. Cummins; L.D. Wruble: Insulin depression of human gastric secretion.
Arch. Surg. 94 (1967) 881
- 489 Schmidt, F.H.: Die enzymantische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander.
Klin. Wschr. 39 (1961) 1244
- 490 Schmidt, H.A.: Wert und Indikation der Magensäurebestimmung.
Internist 10 (1969) 258
- 491 Schmidt, H.A.; G. Fritzlar; W. Dölle; H. Goebell: Vergleichende Untersuchungen der histamin- und insulin- stimulierten Säure-Pepsin- Sekretion bei Patienten mit Ulcus duodeni und Kontrollpersonen.
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970) 2011
- 492 Schmidt, H.A.: Enterogastron und die intestinale Phase der Magensekretion.
Internist 12 (1971) 299
- 493 Schmidt, H.A.; U. Haake; E.O. Riecken: Untersuchungen zur Beziehung zwischen Säuresekretion und Belegzellzahl im Biopsiematerial.
Klin. Wschr. 50 (1972) 744

- 494 Schmidt- Kessen, W.: Der Magentag im Spiegel der Säuresekretion.
Z. Gastroent. 83 (1955) 177
- 495 Schofield, B.: The inhibition of Gastrin release by acid.
in: Postgraduate Gastroenterology, London 1966
- 496 Schreiber, H.W.; H.v. Ackeren; K. Dahm; W. Koch: Nichtresezierende Operationen beim Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür.
Chirurg 39 (1968) 499
- 497 Schreiber, H.W.: Indikationsfehler bei der chirurgischen Behandlung des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs.
Langb. Arch. klin. Chir. 327 (1970) 320
- 498 Schreiber, H.W.; H.v. Ackeren; M. Rehner: Zur Vagotomie: Definition, Indikationsstellung, Technik und Ergebnisse.
Chirurg 43 (1972) 174
- 499 Schreiber, H.W.: Kombinierte Magenoperation.
in: Vagotomie, S. 139;
Thieme Verlag Stuttgart 1976;
Hrsg.: H. Burge; Farthmann; Grassi; Hedenstedt; Hollender; Schreiber; Tanner
- 500 Schrey, A.: Die koronare Herzkrankheit.
Urban und Schwarzenberg Verlag München-Wien- Baltimore 1980;
Hrsg.: A. Schrey
- 501 Schultheiss, H.R.; G.A. Stalder; M. Allgöwer: Zur Frage der vagalen Inhibition des Magenantrums.
Helv. chir. Acta 39 (1972) 383
- 502 Tanner, N.C.: Selektive proximale Vagotomie.
in: Vagotomie, S. 129;
Thieme Verlag Stuttgart 1976;
Hrsg.: H. Burge; Farthmann; Grassi; Hedenstedt; Hollender; Schreiber; Tanner
- 503 Tansy, M.F.; R.C. Mackowiak; M. Friedmann: Influence of stimulation of the central end of the vagus nerve on gastric secretion.
Surg. Gyn. Obstet. 127 (1968) 259
- 504 Templin, R.; E. Wolf; K.D. Rosenbaum; J. Petermann: Quantitative Magensaftanalysen an einem chirurgischen Krankengut.
Zbl. Chir. 97 (1972) 673
- 505 Thomas, D.G.; L. Duthie: Use of 2- deoxy- D- glucose to test for the completeness of surgical vagotomy.
GUT 9 (1968) 125

- 506 Thompson, B.W.; R.C. Read: Clinical significance of the positive response to the Hollander test. Am. J. Surg. 120 (1970) 660
- 507 Tovey, F.I.; M. Swaminathan; K. Parker; A. Daniell: Effect of vagotomy on the gastric secretion of acid chloride and pepsin in response to an antral stimulus and to insulin and maximal histamine stimulation. GUT 9 (1968) 659
- 508 Tower, D.B.: The effects of 2- deoxy- D- glucose on metabolism of slices of cerebral cortex incubated in vitro. J. Neurochem. 3 (1958) 185
- 509 Uvnas, B.: The part played by the pyloric region in the cephalic phase of gastrin secretion. Acta physiol. scand. 13 (1942) 4
- 510 Vatie, J.; S. Bonfils: Neuere Befunde über das Gastrin in: Vagotomie, S. 26; Thieme Verlag Stuttgart 1976; Hrsg.: H. Burge; Farthmann; Grassi; Hedenstedt; Hollender; Schreiber; Tanner
- 511 Venables, C.W.: The value of a combined Pentagastrin/ Insulin Test in studies of stomal ulceration. Brit. J. Surg. 57 (1970) 757
- 512 Waddell, W.R.: The acid secretory response to histamine and insulin hypoglycemia after various operations on the stomach. Surg. 42 (1957) 652
- 513 Waldhäusl, W.: Kohlehydratstoffwechsel in: Laboratoriumsdiagnostik, S. 693; Verlag Gebr. Hartmann Berlin 1975; Hrsg.: E. Deutsch; G.Geyer
- 514 Walters, W.; H.H. Belding; W.I. Lillie: Physiological and clinical studies of vagotomized patients. Arch. Surg. 62 (1951) 183
- 515 Walters, W.; H.H. Belding: Physiological effects of vagotomy. JAMA 145 (1951) 607
- 516 Walters, W.; J.E. Mobley: Five- to- ten- year follow up of 162 cases of duodenal ulcer treated by vagotomy with and without associated gastric operations. Ann. Surg. 145 (1957) 753
- 517 Wastell, C.; J.F. Colin; J.I. Mc.Naughton; J. Glieson: Selective proximal vagotomy with and without pyloroplasty. Brit. med. J. 1 (1970) 437

- 518 Wastell, C.; J.F. Colin; J.I. Mc.Naughton: Selective proximal vagotomy with and without pyloroplasty. Brit. med. J. 1 (1972) 28
- 519 Watkin, D.F.L.; H.L. Duthie: Changes in the postoperative insulin test in relation to recurrent duodenal ulceration. GUT 12 (1971) 303
- 520 Weingart, J.: Hyper- und Hypochlorhydrie und therapeutische Konsequenz. Klin. Arzt 5 (1976) 1057
- 521 Weinges, K.F.; G. Löffler; H. Geerling: Ursache und Differentialdiagnose hypoglykämischer Zustände. Med. Klin. 60 (1965) 697
- 522 Weinstein, V.A.; R. Colp; F. Hollander; E.F. Jemerin: Vagotomy in the therapy of peptic ulcer. Surg. Gyn. Obstet. 79 (1944) 297
- 523 Weinstein, V.A.; F. Hollander; F. Lauber; R. Colp: Correlation of insulin test studies and clinical results in a series of peptic ulcer cases treated by vagotomy. Gastroent 14 (1950) 214
- 524 Weiss, L.: Quantitative Blutzuckerbestimmungsmechanismen; in: Methodische Fortschritte in medizinischen Laboratorium, Band III, S. 27; Verlag Chemie Weinheim- New York 1978; Hrsg.: H. Engelhardt; H. Lommel
- 525 Welin, G.; A.R. Frick: The amount and acidity of gastric secretion in man and an interpretation of hyperacidity and achylia. Acta med. scand. 90 (1936) 543
- 526 Welsch, K.H.; W. Hart; F. Böll; H. Heymann: Wirkung von Insulin auf die stimulierte Sekretion des Magens- Untersuchungen an der pylorusligierten Ratte. Med. Klin. 64 (1969) 2242
- 527 Welsch, K.H.; F. Holle; H. Bauer: Klinische Untersuchungen der Magensekretion nach selektiver proximaler Vagotomie. Langenb. Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum (1972) 227
- 528 Welsch, K.H.: Die Bedeutung der Sekretionsanalyse des Magens für die Klinik. Münch. med. Wschr. 115 (1973) 1813
- 529 Welsch, K.H.; F. Holle: Der diagnostische Wert der Sekretionsanalyse bei Magentumoren. Münch. med. Wschr. 116 (1974) 2181

- 530 Wiechmann, E.; W. Gatzweiler: Dtsch. Arch. klin. Med. 157 (1927) 208
- 531 Wilson, D.E.; B. Ginsberg;
R.A. Levine; A. Washington: Effect of glucagon on histamine- and pentagastrin- stimulated canine gastric acid secretion and mucosal blood flow. Gastroent. 63 (1972) 45
- 532 Wolff, P.; J. Leving: Nocturnal gastric secretions of ulcer and nonulcer patients under stress. Psychosom. Med. 17 (1955) 218
- 533 Wolf, S.: The stomach.
Oxford University Press, New York 1965
- 534 Woodward, E.R.; P.V. Harper;
E.B. Tovee: The effect of vagotomy on gastric secretion in man and experimental animals. Arch. Surg. 59 (1949) 1191
- 535 Wormsley, K.G.: Parietal cell responsiveness in duodenal ulcer.
Brit. med. J. 1 (1967) 278
- 536 Zenker, R.; K. Reichel;
W. Lorenz; H. Haendle; G. Feifel: Zur Wahl der operativen Eingriffe bei unkomplizierten Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren.
Chirurg 39 (1968) 488

X. Lebenslauf

Am 22. Dezember 1946 wurde ich, Peter Falkenberg, als drittes und letztes Kind des Volksschulrektors Max Falkenberg und dessen Ehefrau Ilse in Coburg/Oberfranken geboren.

Nach Besuch der Volksschule war ich ab 1959 Schüler des Deutschen Gymnasiums in Coburg, wo ich 1966 das Abitur ablegte.

1966 Einziehung zur Bundeswehr, nach dem Grundwehrdienst verpflichtete ich mich auf 2 Jahre zur Ausbildung als Reserveoffizier. 1968 schied ich als Leutnant der Reserve aus. Während zwischenzeitlicher mehrmaliger Wehrübungen, unter anderem auch abgeleistet als Famulaturen in den Fachgebieten Dermatologie und Innere Medizin an den Bundeswehrkrankenhäusern Amberg und München, Beförderung zum Hauptmann der Reserve.

Von 1968 bis 1971 Studium der Veterinärmedizin an der Tierärztlichen Hochschule Hannover. 1971 wechselte ich zur medizinischen Fakultät über und setzte das Studium an der LMU München fort. 1972 legte ich das Physikum, im Dezember 1975 das Staatsexamen ab.

Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit in Innerer Medizin an der Krankenanstalt Dr. May in Kreuth/Tegernsee und in Chirurgie am Kreiskrankenhaus Günzburg im Juli 1977 Approbation. Anschließend über 1 Jahr als Assistenzarzt auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Günzburg tätig und seit 3 Jahren an der internen Abteilung der berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau angestellt.

